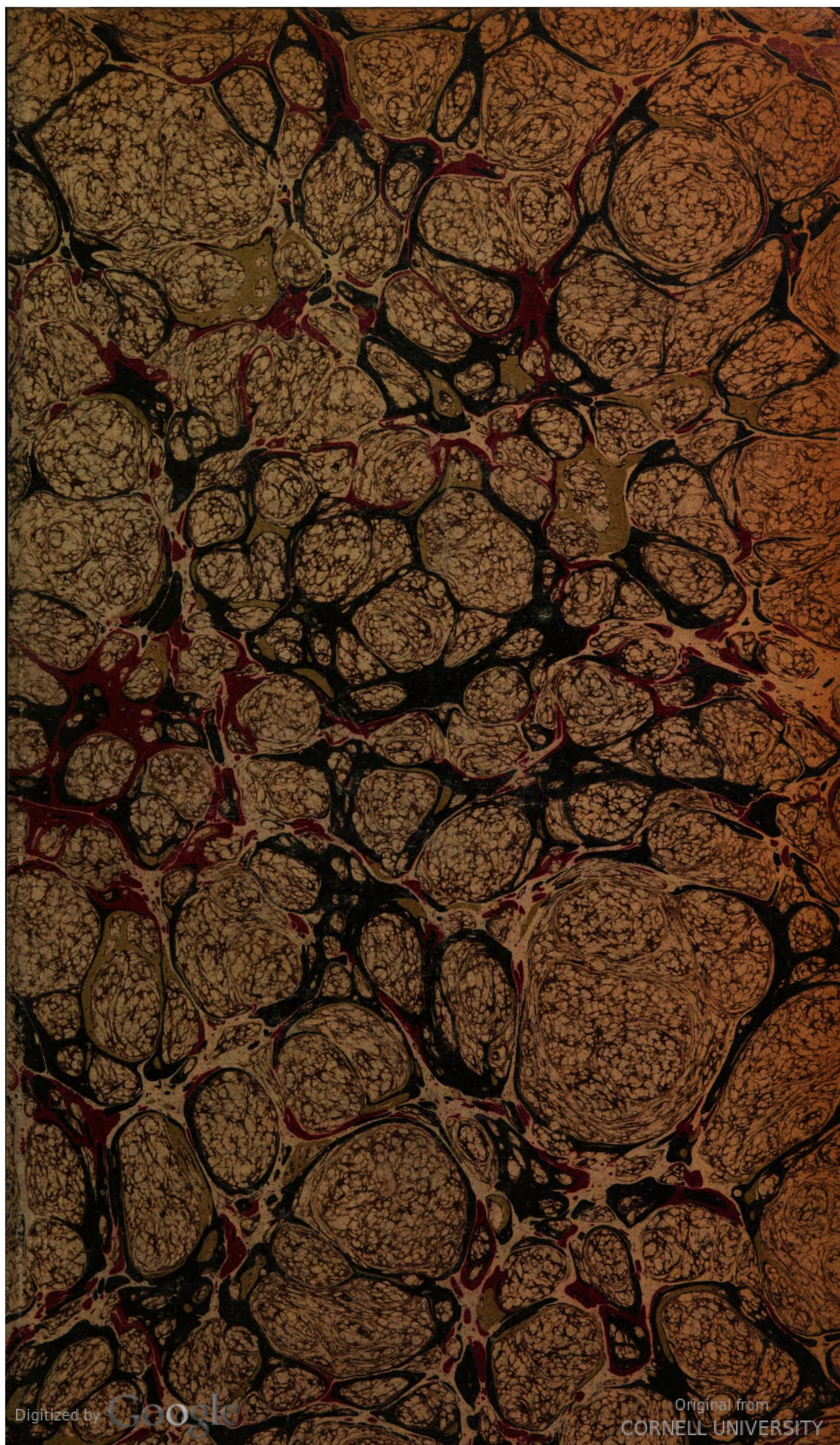
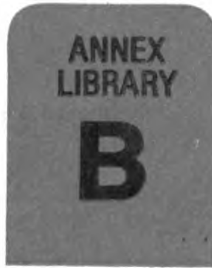
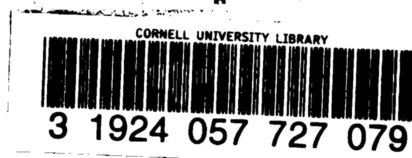

Digitized by Google
Original from
CORNELL UNIVERSITY


ANNEX
LIBRARY
B



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Fünfundsiebzigster Band

(Mit 52 Kurven, 4 Figuren und Tafel I—V)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1914.

Erstes Heft.

Ausgegeben am 18. Dezember 1913.

Zweites Heft.

Ausgegeben am 14. Januar 1914.

Drittes und Viertes Heft.

Ausgegeben am 28. Januar 1913.

Fünftes Heft.

Ausgegeben am 19. Februar 1914.

Sechstes Heft.

Ausgegeben am 5. März 1914.



I.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.
Direktor: Prof. Dr. Krehl.

Die Rolle des Pankreas bei der zentralen Läppchennekrose der Leber.

Von

Prof. Dr. **F. Fischler** und Dr. **E. C. Cutler.**
Heidelberg Boston.

(Mit Tafel I und II.)

Die zentrale Läppchennekrose als eine wohdefinierte pathologische Entität wurde namentlich in bezug auf ihre Zusammenhänge mit der Giftwirkung des Chloroforms lange und sorgfältig studiert. Ein Studium der bisherigen Literatur[1]) zeigt aber heute noch so verschiedene Meinungen darüber, daß man unmittelbar das Gefühl hat, eine korrekte Erklärung über den Mechanismus dieser Degenerationsform bis jetzt noch nicht erhalten zu haben. Die Theorien, welche eine spezifische Einwirkung des Chloroforms auf die Leber, insbesondere aber auf die zentrale Zellzone der Acini annehmen, halten einer sorgfältigen Analyse der Tatsachen nicht stand.

In einer früheren Mitteilung[1]) des einen von uns wurde dies ausführlich hervorgehoben und eine lange Reihe neuer Experimente angestellt, als deren Resultat sich ergab, daß im Chloroform selbst nicht der eigentliche Faktor der zentralen Läppchennekrose der Leber zu suchen ist. Dagegen waren früher[2]) konstante Beziehungen zur Pankreasfettgewebsnekrose dann gefunden worden, wenn an Tieren mit Eckscher Fistel operiert wurde, unter Bedingungen also, unter denen mit einer Herabsetzung der Widerstandskraft der Leber

---

1) Fischler, Über das Wesen der zentralen Läppchennekrose in der Leber und über die Rolle des Chloroforms beim sog. Narkosenspättod. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. Chir. Bd. 26, S. 553.

2) Fischler, Über das Auftreten akuter schwerster Leberdegeneration usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100, 1910.

gerechnet werden mußte. Diese Beziehungen waren um so eindringlicher, als eine Proportionalität zwischen Stärke der Lebernekrose und der Ausdehnung der Pankreasfettgewebsnekrose zu finden war. Weitere Experimente, in denen nur Morphium-Äthernarkose angewendet worden war, zeigten bei Pankreasfettgewebsnekrose in einem Falle ganz die gleichen Lebernekrosen, wie die, welche durch Chloroform hervorgerufen werden können. Damit war die Rolle des Pankreas bei der Entstehung der zentralen Leberläppchennekrose deutlichst gekennzeichnet.

Um diese Frage aber noch weiter zu klären, schien es uns nötig, durch eine allgemeine Schädigung der Leber sie dem Einfluß solcher Einwirkungen noch zugänglicher zu machen. Doch war es dazu nötig keine anderen, fremden Faktoren einzuführen, welche die Deutung der Versuche nur kompliziert hätten. Eine isolierte, wir möchten sagen lokalisierte, temporäre und spezifische Schädigung der Leber war zu suchen.

Die große Abhängigkeit der Vitalität eines Organes von seiner Zirkulation ist eine wohlbekannte Tatsache. Vielleicht das beste Beispiel dafür sind die vielfachen Studien über die Störungen der Nierenfunktion durch partielle und temporäre Blutzuflußstörungen, wofür der eine von uns früher[1]) Beispiele gebracht hat.

Derselbe Weg wurde daher auch für die Leber gewählt, wodurch sie — spezifisch geschädigt — für den Angriff der Pankreasfermente empfindlicher werden mußte. Wir gingen so vor, daß wir eine Ecksche Fistel anlegten und nun noch dazu die Arteria hepatica propria für verschieden lange Zeit völlig ligierten.

So hatten wir immer zwei Faktoren in Wirksamkeit, und die Schädigung der Leberzellen hing ab

1. von der Vollständigkeit und Dauer der Unterbrechung des Blutzuflusses,

2. von der Stärke der Läsion, die dem Pankreas zugefügt wird.

Um gut vergleichbare Resultate zu bekommen, ist es nötig, die Unterbindung der Arteria hepatica nicht zu lange Zeit fortzusetzen, sonst spielt dieser Faktor selbst eine ausschlaggebende Rolle. Wir fanden die Unterbindung von 1 Std. bis 1 Std. 20 Min. genügend, um die Widerstandsfähigkeit der Leberzellen herabzusetzen, ohne daß hiermit allein das Bild der zentralen Läppchennekrose hervorgerufen wird, was

1) Fischler, Über den Fettgehalt in Niereninfarkten, zugl. ein Beitrag zur Frage der Fettdegeneration. Virchows Arch. Bd. 170, 1902.

nach früheren Untersuchungen sicher feststeht[1]) und wofür wir selbst ein gutes Beispiel bei Hund 219 beibringen können. Irrtümlicherweise wurde die Ligatur der Arteria hepatica propria hier nicht gelöst, sondern blieb bis zum Tode des Tieres d. s. $2^1/_2$ Tage liegen, ohne daß in der Leber schwere Veränderungen zu finden waren, sicher keine Nekrosen. Pankreasfettgewebsnekrose fehlte gleichfalls.

Ganz besonders scharf müssen wir hier betonen, daß es von der größten Wichtigkeit ist durch die Arterienligatur den Blutzufluß wirklich vollkommen abzusperren, was nicht so leicht auszuführen ist und wovon wir uns bei der Autopsie der Tiere insofern immer sorgfältig zu überzeugen bestrebten, als wir dabei besonders darauf achteten, ob wir keinen der Äste der Arteria hepatica übersehen hatten. Denn oft teilt sich die Arterie in verschiedene Zweige weit außerhalb ihres Eintritts in die Leber.

Der andere Hauptfaktor — Schädigung des Pankreas — ist leichter durchzuführen, und wir gingen dabei von einfacher manueller Quetschung bis zu schweren Läsionen des Organes mittels eines Péans vor, alles im Anschluß an die vollendete Eck sche Fistel. Eine Schädigung des Pankreas läßt sich leicht auch dadurch hervorbringen, daß man es während der Operation nicht durch Kochsalzkompressen schützt, was immer Läsionen dieses vulnerablen Gebildes nach sich zieht. Auf diese Weise konnten wir bei verschiedenen Tieren je nach Wunsch leichte, mittlere und schwere Schädigungen des Pankreas hervorbringen.

In der folgenden Tabelle ist der Ausweis, worauf wir unsere Schlüsse basieren, übersichtlich zusammengestellt mit operativem Eingriff, Autopsie und histologischem Befund. Elf Hunde wurden im ganzen verwendet. Ein Tier lebt noch, bei sechs anderen, bei welchen nur eine leichte Pankreasläsion gemacht wurde, zeigte sich in der Leber nur Protoplasmaverarmung der Zellen und eine geringe Blutanhäufung in der Mitte der Acini. Der Rest der Tiere, bei denen eine schwere Pankreasquetschung gleichzeitig ausgeführt wurde, läßt aber eine schwere und wohl ausgebildete zentrale Nekrose der Leberacini mit Sicherheit erkennen.

Alle Tiere wurden folgender Behandlung unterworfen. Zuerst wurde die Eck sche Fistel nach der Methode des einen von uns[2]) aus-

---

1) Fischler und Grafe, Der Einfluß der Leberausschaltung auf den respiratorischen Stoffwechsel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108, 1912, S. 516.

2) Fischler, Die Anlegung der Eckschen Fistel. Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden Bd. VI, 1912.

Nr.	Datum	Tier	Operation und Narkose	Autoptischer Befund	Histologischer Leberbefund
210	1. IX. 13 4h 30′ p. m.	Foxterrier 9,400 ♂	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 2 Stdn. Unterbindung der Leberarterie 1/2 Std. Pankreas gut geschützt	5 Uhr p. m. 4. IX. 13. Leichte Infektion an der Wunde. Leber dunkelbraun, Acini deutlich. Am Kopf des Pankreas deuliche Fettnekrose. Fistel gut. Keine Thrombose der Leberarterie. Andere Organe gesund	Zentrale Blutstauung. Keine Nekrose
211	3. IX. 13	Schnauzer 13,400 ♂	Morphium-Athernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. 45 Min. Unterbindung der Leberarterie 1 Std. Pankreas trotz Schutz gequetscht	5 Uhr 30 Min. p. m. 4. IX. 13. Sicher keine Infektion. Die Leberlappen zeigen verschiedene Farbe. Acinuszeichnung undeutlich. Schwere Fettgewebsnekrose, namentlich am Kopf des Pankreas. Fistel gut. Andere Organe normal. Von zwei Ästen der Arteria hepatica nur einer sicher gefaßt	Nur in einem Teil der Leberlappen deutliche Nekrose, entsprechend der nur teilweisen Unterbindung der Leberarterie. Die zentrale Nekrose sehr deutlich (siehe Chromophotographie). Fig. 1.
212	8. IX. 13	Foxterrier 7,900 ♀	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. Unterbindung der Leberarterie 1/2 Std. Pankreas geschützt	9. IX. 13. Keine Infektion. Gute Fistel. Keine Fettgewebsnekrose. Leber und alle Organe normal. Etwas Blut in der Bauchhöhle	Leichte zentrale Blutstauung in der Leber. Keine Nekrose
215	15. IX. 13	Dobermann 12,400 ♀	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. 30 Min. Arterienligatur 50 Min. Pankreas geschützt	Lebt	—
216	19. IX. 13	Wolfshund 11,200 ♂	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. 30 Min. Ligatur der Arteria hepatica 1 Std. Blutung bei der Operation, die durch Umstechung gestillt wurde. Pankreas nach der Operation leicht gequetscht	20. IX. 13. Fistel klein. Stauung der Bauchorgane. Die Vena portae ist teilweise bei der Umstechung gefaßt. Leber normal gefärbt. Keine Fettnekrose. Andere Organe ohne Befund	Stauung in den Acinizentren und Schwund des Protoplasmas der Zellen, sowie leichte Differenz der Zellfärbung. Keine Nekrose

217	23. IX. 13	Mischhund 18,900 ♂	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. Unterbindung der Arteria hepatica 1 Std. Pankreas bei der Operation geschützt. Volle Blase gedrückt	14. X. 13. Ausgezeichnete Fistel. Diffuse Peritonitis, von der Blase ausgehend. Keine Fettgewebsnekrose. In der Harnblase schwerste hämorrhagische Schleimhautveränderungen. Leber anscheinend normal	Die zentral gelegenen Zellen zeigen eine leichte ikterische Pigmentierung, die peripheren sind frei davon
218	26. IX. 13	Wolfshund 18,900 ♀	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 2 Stdn. Ligatur der Arteria hepatica 1 Std. Pankreas mittels Fingerdruck und Péan gequetscht	17. IX. 13. 9 Uhr 15 Min. p. m. Tier kalt. Infektion an der Leber und der Fistel, leichte eitrige Beläge. Leber dunkel und gestaut. Leichte Fettnekrose. Fistel gut	Sehr deutliche zentrale Nekrose durch die ganze Leber. In dieser Zone schwere Kerndegeneration. Leukocyten dringen in die Leberzellen ein
219	29. IX. 13	Schäferhund 18,200 ♀	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. Ligatur der Arteria hepatica 1 Std. (Lösung nicht völlig!). Pankreas manuell gequetscht	1. X. 13. Pleura und Perikard mit putrider Flüssigkeit erfüllt. Nekrose im Ösophagus, daher die Infektion. Peritoneum ganz frei. Keine Fettnekrose. Arterienligatur aus Versehen nicht gelöst. Fistel gut	Leichte zentrale Blutstauung
220	1. X. 13	Wolfshund 15,800 ♂	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 45 Min. Arterienligatur 1 Std. 20 Min. Pankreas völlig ungeschützt während der Operation	2. X. 13. 4 Uhr 30 Min. p. m. Keine Infektion. Beginnende Fettgewebsnekrose. Gut gelungene Fistel. Geringe Hämorrhagien in Magen und Darm	Wohlausgebildete zentrale Nekrose. Starker Zellschwund und schwere Kerndegeneration i. d. Leberzellen. Ferner besteht eine leichte ältere Cirrhose der Leber
221	3. X. 13	Schnauzer 13,200 ♂	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. 15 Min. Ligatur der Arteria hepatica 1 Std. 20 Min. Pankreas während der Operation nicht geschützt	Schlechte, zu kleine Fistel. Stauung in den Abdominalgefäßen. Keine Infektion. Beginnende Fettgewebsnekrose	Leichte zentrale Blutstauung
222	6. X. 13	Foxterrier 7,500 ♀	Morphium-Äthernarkose. Ecksche Fisteloperation 1 Std. Ligatur der Arteria hepatica 1 Std. 15 Min. Pankreas 4 mal schwer mit dem Péan gequetscht	7. X. 13. † 11 Uhr p. m. Keine Infektion. Fistel gut. Leichte Duodenalblutungen. Leber verändert; Farbe teils sehr dunkel, teils heller. Sehr verbreitete Fettgewebsnekrose um das Pankreas	Schwere zentrale Läppchennekrose in der Leber. Die Zellen sind teilweise völlig geschwunden. Stellenweise vollkommene Vernichtung der Leberzellen im Zentrum; an ihrer Stelle viel Blut.

geführt unter Äther-Morphiumnarkose. Dann wurde um die Arteria hepatica propria eine Seidenfadenligatur gelegt in 2—4 cm Entfernung vor ihrem Eintritt in die Leber. Die Dauer der Ligierung betrug 30 Min. bis 1 Std. 20 Min., das Tier blieb währenddessen aufgespannt liegen, der Äther wurde beiseite gelassen. Die Morphiumgaben genügten, um das Tier während dieser Zeit in der nötigen Ruhe zu halten. Das Abdomen war durch provisorische Naht verschlossen. Nach Ablauf der beabsichtigten Zeit der völligen Blutabsperrung der Leber wurde die Äthernarkose wieder eingeleitet, die Ligatur gelöst und dann das Abdomen in 3—4 Etagennähten geschlossen. Nachzutragen ist noch, daß nach Anlegung der Arterienligatur die Spitze eines Messers verschieden tief in die Lebersubstanz eingestochen wurde, um zu beobachten, ob noch eine Blutung daraus erfolge, was dann nicht mehr geschah. Man sollte diese Probe nicht unterlassen, wenn man sicher sein will, mit der Ligatur die Arteria hepatica propria wirklich gefaßt zu haben, was auch bei einiger Übung nicht ganz selbstverständlich ist. Auch ist zu betonen, daß nach Lösung der Ligatur die vorher dunkel und welk aussehende Leber wieder mehr rötlich wird, wenn auch nur langsam.

Zu unserer Tabelle, welche die Resultate übersichtlich ergibt, müssen wir aber noch anführen, ob und inwieweit unsere gekennzeichneten Hauptfaktoren 1. die Dauer und Vollständigkeit der völligen Blutabsperrung und 2. Schwere der Läsion des Pankreas, stets wirksam waren.

Nur Hund 215 ist noch am Leben und außerordentlich wohl. Dieses Tier war besonders leicht zu operieren wegen der günstigen Lage seiner Gefäße, sein Pankreas wurde so sorgfältig als möglich vor Verletzungen geschützt. Auch wurde die Arterie nur 50 Minuten lang unterbunden. So zeigt dieser Fall mit größter Deutlichkeit, daß eine Läsion des Pankreas nötig ist, um unter den gewählten Umständen die tödlichen Lebernekrosen hervorzurufen. Bei den Hunden 210, 212, 216, 217, 219 und 221 wurde bei der histologischen Untersuchung nur eine Blutstauung und geringer Protoplasmaschwund der zentralen Acinipartien entdeckt. Am deutlichsten zeigten dies Hund 216 und 221, wo die zentral gelegenen Zellen starken Protoplasmaschwund der Zellen und pyknotische Erscheinungen an den Kernen erkennen ließen, aber nichts von Nekrose. Hund 216 war einer leichten Quetschung des Pankreas unterworfen und bei Hund 221 war das Pankreas bei der Eckoperation nicht durch Kochsalzkompressen geschützt, außerdem war die Arteria hepatica propria für 1 Std. 20 Min. unterbunden. Auch hat das Tier zu kurz

gelebt, da die Fistel zu klein war. So erklärt sich in diesem Falle das stärkere Befallensein der Leber leicht. Von den anderen genannten Fällen, die nur eine zentrale Blutstauung als einzigen histologischen Befund aufweisen, war allein 219 noch einer Quetschung des Pankreas unterworfen. Aber in diesem Falle lagen besondere Verhältnisse vor, da die Lösung der Arterienligatur irrtümlich unterblieb und die Fisteloperation nur 1 Stunde dauerte und ebenfalls leicht durchführbar war.

Näher beschäftigen müssen wir uns noch mit Hund 217. Auch bei ihm war die Operation leicht durchführbar. Der Hund hatte aber eine enorm gefüllte Harnblase, die bei der Operation gedrückt wurde. Das Pankreas war bei der Operation sorgfältig geschützt gewesen. Im Anschluß an die Operation zeigte das Tier einen schweren Zustand, starkes Erbrechen, sogar von altem Blut, ferner schwerste hämorrhagische Cystitis. Drei Wochen nachdem sich der Hund wieder erholt hatte, machte sich eine Flüssigkeitsansammlung im Leib bemerkbar, und das Tier starb 2 Tage später. Die Obduktion ergab eine fibrinös-eitrige Peritonitis, wahrscheinlich von der Blase ausgehend. Die Leber war fast vollkommen normal, nur die Zentren der Acini zeigten in den Parenchymzellen deutliche ikterische Pigmentierung. Also auch hier waren die zentralen Zellen geschädigt.

Daß wir bei dieser Reihe nicht häufiger Nekrosen sahen, lag zum Teil an der zu kurzen Lebensdauer der Tiere wegen zu kleiner Fistel usw., oder aber an zu geringer Schädigung der Leber selbst (zu kurze Abklemmung der Art.) oder an der Nichtschädigung des Pankreas.

Jetzt bleibt uns übrig noch über die Tiere 211, 218, 220 und 222 zu berichten. Alle diese Fälle zeigen eine ausgeprägte zentrale Nekrose der Leberläppchen, wie sie am besten aus den beigegebenen Mikrochromophotographien ersichtlich ist. Nur bei Hund 211 war das Pankreas nicht absichtlich manuell gequetscht worden. Aber durch die lange Dauer der Operation (1 Std. 45 Min.) und durch noch ungeübte Assistenz wurde das Pankreas unzweifelhaft schwer geschädigt, wie aus der weitverbreiteten Fettgewebsnekrose bei der Autopsie ersichtlich war. Alle anderen Fälle waren einer schweren Schädigung des Pankreas absichtlich unterworfen worden, und die Autopsie zeigte an der weitausgebreiteten bestehenden Fettgewebsnekrose die Größe des Insultes. Bei Hund 211 und 218 dauerte die Arterienligatur 1 Std., bei 220 und 222, wo auch die Fettgewebsnekrose stärker war 1 Std. 20 Min. In allen diesen Momenten zeigt sich eine deutliche Differenz gegen die vorhergehende Reihe von Experimenten.

Die Tiere lebten 1—3 Tage und boten das klassische klinische Bild der Lebernekrose, blutigen Stuhl, Untertemperatur, Leukocytensturz, Koma mit und ohne Krämpfe, wie es früher von dem einen von uns[1]) ausführlich beschrieben wurde.

Die Stücke, welche von verschiedenen Teilen der Leber entnommen wurden, wurden stets nach Zenker und mit 4 %igem Formalin gehärtet und Paraffin- und Gefrierschnitte angefertigt. Die letzteren wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, die anderen mit Eosin-Methylenblau nach Mallory und mit Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin (Mallory). Bei Hund 222 waren verschiedene Teile der Leber verschieden gefunden worden, je nach dem sich die Zirkulation völlig oder unvollständig hergestellt hatte. An allen Partien ließen sich Nekrosen nachweisen, wenn auch in verschiedener Ausdehnung.

Aus den erhobenen Befunden müssen wir nun eine strenge Abhängigkeit zwischen Fettgewebsnekrose und zentraler Läppchennekrose der Leber ableiten, wenn die Leberzellen ein gewisses Maß von Schädigung getroffen hat. Wir glauben die reinste und unkomplizierteste Art einer solchen durch die temporäre völlige Blutabsperrung, wie sie einzig die Kombination der Eckschen Fistel und Unterbindung der Leberarterie garantiert, hier zur Anwendung gebracht zu haben, wodurch eine irrtümliche Deutung so gut wie ausgeschlossen erscheint. Unbedingt durften wir erwarten, daß dieses Resultat eintreten würde, nachdem der eine von uns[1]) in einer früheren Arbeit die wiederholte oder gehäufte Schädigung der Leberzellen als Vorbedingung zum Eintritt der Lebernekrose erkannt und anderweit experimentell begründet hatte. Die vorliegenden Versuche sind sozusagen ein Beweis auf dieses Exempel.

An den so geschädigten Zellen kann sich also aufs deutlichste der Einfluß tryptischer Einwirkungen, wie sie die Pankreasfettgewebsnekrose am einfachsten darstellt, bemerkbar machen. Die Gründe für die Lokalisation der Nekrose im Zentrum wurden schon früher angegeben und bestehen in der Konzentration, welche Schädlichkeiten vom Blut aus im Zentrum der Acini erfahren, weil dort an der Einzelzelle in der Zeiteinheit mehr Blut vorbeipassiert, als in der Peripherie, die zentralen Zellen also in einen häufigeren Kontakt mit dem auf dem Blutweg kreisenden Gift kommen und ihm damit eher unterliegen. Ganz besonders wird dies aber der Fall sein bei der Portalableitung des Blutes, bei der Eckschen Fistel, wo eine verminderte vis a tergo den Blutstrom im ganzen verlangsamt

1) Fischler, a. a. O.

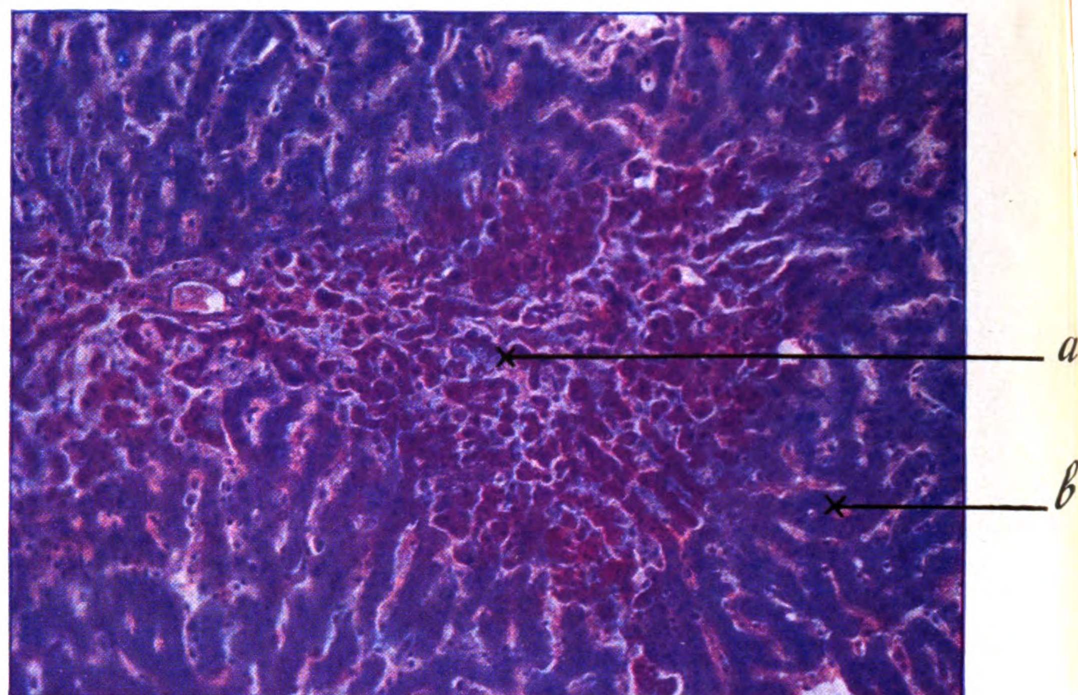


Fig. 1.

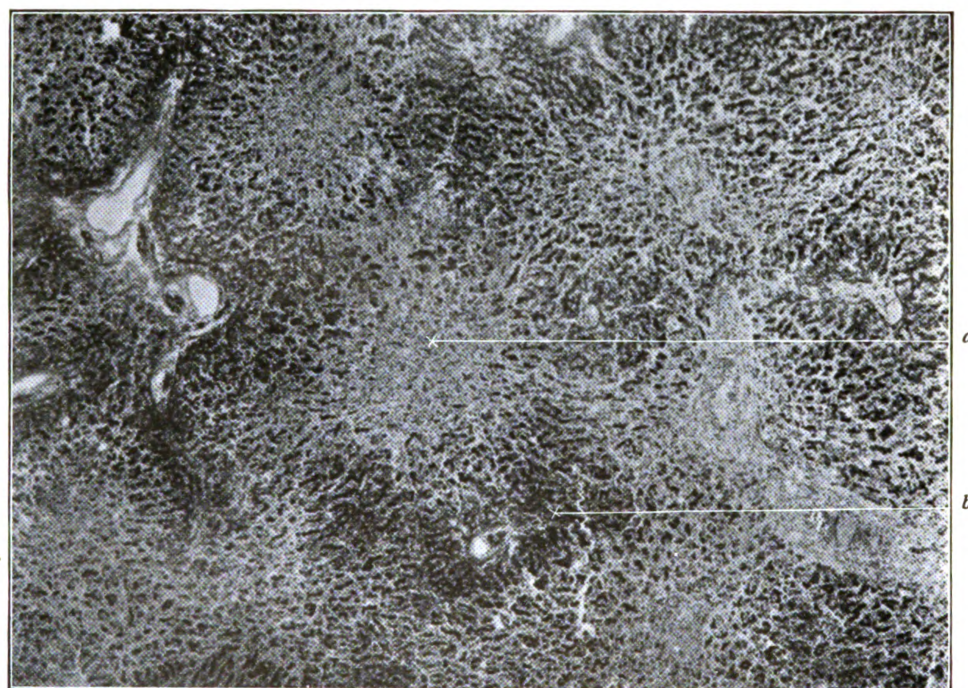


Fig. 2.

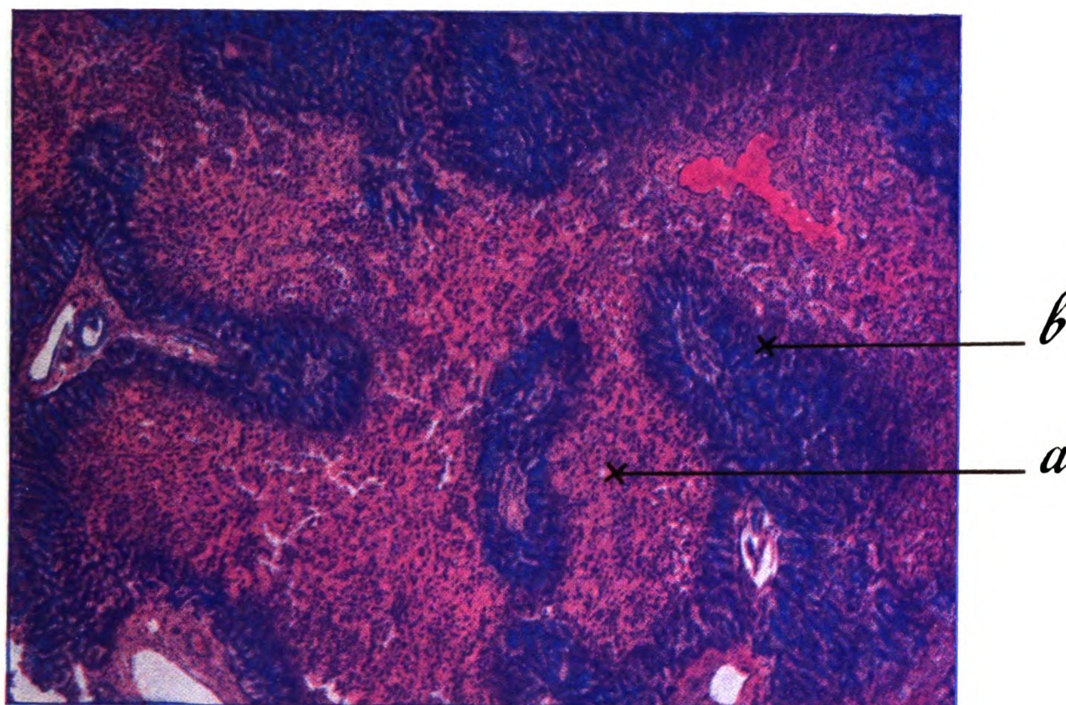


Fig. 3.

Erklärung.

Abbildung I. Tier 211. (Chromomikrophotographie.) Gefrierschnitt — Hämatoxylin-Eosinfärbung — Art. hep. 1 h ligiert. Ecksche Fistel — schwere Pankreasfettgewebsnekrose — Äther-Morphiumnarkose.

Vergr.: Apochromat 8. Zeiß-Okular 4. Distanz 44 cm.

Abbildung II. Tier 220. (Mikrophotographie.) Gefrierschnitt — Hämatoxylin-Eosinfärbung — Schwerere zentrale Nekrose — Art. hep. 1 h 20' ligiert. Pankreas stark gequetscht. Fettgewebsnekrose.

Vergr.: Planar 1 : 4,5 Zeiß, kein Okular. Distanz 59 cm.

Abbildung III. Tier 222. (Mikrochromophotographie). Gefrierschnitt — Hämatoxylin-Eosinfärbung. Schwerste zentrale Nekrose mit Zellschwund — Art. hep. für 1 h 15' ligiert und Ecksche Fistel. Pankreas 4 mal mit Péan stark gequetscht. Schwere Pankreasfettgewebsnekrose.

Vergr.: Wie bei Abbildung II.

Für sämtliche Figuren:

a. nekrotische Stellen (zentral),

b. normale Leberzellen (peripher).

. Vogel in Leipzig. Druck von Richard Hahn (H. Otto) in Leipzig.

und der Kontakt noch länger anhält. Daher treten gerade bei der Eckschen Fistel diese Schädigungen so regelmäßig ein.

Es mag nicht überflüssig erscheinen, in diesem Zusammenhange die enorme Wichtigkeit der Zirkulation für die Vitalität eines Organes zu betonen. Das lehrt uns auch die klinische Erfahrung, die zeigt, daß akute gelbe Leberatrophie nicht so selten das Finale bei der atrophischen Lebercirrhose spielt. Das lehren uns unsere anderen Experimente bei der Anlegung der sogenannten umgekehrten Eckschen Fistel, bei der das Blut der Vena cava in die Leber abgeleitet wird, wobei wir stets eine erstaunliche Resistenz der Tiere auch gegen schwere Läsionen und eine auffallend rasche Erholung von den Operationsfolgen sehen.

Diese Experimente führen also den Nachweis intimer Wechselwirkungen zwischen Leber und Pankreas, Wirkungen, die normaliter verborgen und nur unter pathologischen Bedingungen uns sichtbar werden. Es wird der Klinik vorbehalten sein, ihren Wert auch in der menschlichen Pathologie aufzudecken.

II.

Aus der medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses
zu Frankfurt a. M.
Direktor Professor Dr. Schwenkenbecher.

Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation.

I. Mitteilung: Natrium salicylicum, Antipyrin, Chinin, Morphin.

Von

R. Isenschmid.

(Mit 4 Kurven.)

Neuere Arbeiten aus der Heidelberger medizinischen Klinik haben uns gelehrt, durch Ausschaltung des Einflusses der vegetativen Zentren an der Basis des Zwischenhirns auf den Organismus die Wärmeregulation ganz oder partiell auszuschalten. Am leichtesten gelingt diese Ausschaltung durch einen Eingriff an Ort und Stelle im Gehirn[1]) oder durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes.[2]) Durchschneidet man das Rückenmark weiter unten, schaltet man nur den physikalischen Anteil des Wärmeregulationsmechanismus aus.[2],[3]) Wird dagegen außerdem noch der Nervus sympathicus doppelseitig durchtrennt, ist auch die chemische Wärmeregulation aufgehoben. Einen ähnlichen Einfluß hat die Kombination der Brustmarkdurchschneidung mit der Durchtrennung der Vagi unter dem Zwerchfell.[4])

---

1) Isenschmid und Krehl, Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912.

2) Freund und Strasmann, Zur Kenntnis des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Ebenda Bd. 69, 1912.

3) Freund und Grafe, Untersuchungen über den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Ebenda Bd. 70, 1912.

4) Freund, Die Bedeutung der Vagi für die Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, 1913

Ob es vielleicht gelingt, durch Unterbrechung des Sympathikus und Vagus allein, oder durch einen sonstigen Eingriff die chemische Wärmeregulation allein aufzuheben ohne Störung des physikalischen Regulationsvermögens, ist zurzeit noch nicht nachgewiesen. Für den Stoffwechselversuch könnte ein solches Verfahren von größter Bedeutung sein.

Rubner[1]) hat zuerst gezeigt, daß manche den Gesamtstoffwechsel in seiner Intensität verändernden Einflüsse durch die chemische Wärmeregulation verdeckt, ganz oder teilweise kompensiert werden können.

Die »spezifisch dynamische Wirkung« der Nahrungsstoffe trat nur dann voll und ganz in Erscheinung, wenn die Versuchstiere bei einer hohen Außentemperatur gehalten wurden, bei einer Temperatur, bei welcher die Verbrennungen im Körper im nüchternen Zustande ein Minimum erreichen. Wurde bei niedrigeren Temperaturen experimentiert, so deckten die durch die Nahrungszufuhr bedingten Verbrennungen teilweise den ohnehin stattfindenden intensiveren Stoffumsatz, so daß die Steigerung der Verbrennungen gegenüber dem Hungerzustande dann geringer ausfiel als bei höherer Lufttemperatur.

Rubner hat also zuerst gezeigt, daß die chemische Wärmeregulation bei Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels ausgeschaltet werden müßte, und er hat dies auch planmäßig — eben durch Versetzen in eine hochtemperierte Umgebung — in vielen Versuchen nach Möglichkeit getan.

Ob die chemische Wärmeregulation bei hohen Außentemperaturen unter allen Versuchsbedingungen ausgeschaltet bleibt, ist zum mindesten zweifelhaft. Für das Studium der den Gesamtstoffwechsel herabsetzenden Einflüsse kann eine solche Versuchsanordnung jedenfalls nicht genügen, denn es ist wahrscheinlich, daß auch bei hoher Lufttemperatur bei einem Tier mit intaktem Nervensystem die chemische Wärmeregulation mit ihrem steigernden Einflusse wieder einsetzen wird, wenn ein den Gesamtstoffwechsel herabsetzender Einfluß in Wirksamkeit tritt. Hier kann nur die operative Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation eine Kompensation verhindern und der durch das Agens hervorgerufenen Herabsetzung des Stoffwechsels zu ihrer vollen Entfaltung verhelfen.

Demnach müßten eigentlich alle den Gesamtstoffwechsel herab-

1) Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902; dort sind auch die älteren Arbeiten über dieses Thema angeführt.

setzenden oder steigernden Einflüsse an Tieren, nach operativer Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation, von neuem untersucht werden.

Vor allem kann nun endlich der vom zentralen Regulationsmechanismus unabhängige Teil des Einflusses der Fiebererreger auf den Stoffwechsel rein studiert werden. Ich beabsichtige solche Versuche, deren Vorarbeiten mich seit mehr als einem Jahre beschäftigen, in größerem Umfange durchzuführen. Auch von anderer Seite, speziell von Leschke[1]), sind uns neuerdings solche Versuche in Aussicht gestellt. Es ist zu hoffen, daß diese Fragen von vielen Seiten in Angriff genommen werden, denn durch einige wenige Untersuchungen wird dieses Kapitel auch jetzt kaum endgültig und erschöpfend geklärt werden. Auch der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Gesamtsumme der Verbrennungen könnte nun mit Aussicht auf neue Ergebnisse von neuem studiert werden, ebenso viele andere Einflüsse, z. B. der der Muskelarbeit oder der Ausschaltung mancher Organfunktionen und besonders der pharmakologischen Agentien auf den Gesamtstoffwechsel, denn wir wissen nicht, wieviel von diesen Einflüssen bei den bisher möglichen Versuchsanordnungen durch die chemische Wärmeregulation verdeckt worden ist. Vielleicht sind auch umgekehrt manche Einflüsse, besonders von Arzneimitteln, welche bisher durch Beeinflussung der Wärmeregulationszentren erklärt worden sind, noch nach deren Ausschaltung vorhanden und werden nun in ein anderes Licht gerückt werden können.

Alle diese Versuche müßten nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation mit den exaktesten Methoden ausgeführt werden, am besten mit direkter Kalorimetrie, mindestens aber mit Gaswechselbestimmungen bei kurz dauernden Veränderungen, mit Kohlenstoff- und Stickstoff-Bilanzen, bei in längeren Perioden sich abspielenden Prozessen. Solche methodisch komplizierte Untersuchungen habe ich aus Mangel an Zeit und an Hilfsmitteln bisher nicht ausführen können, sondern einen anderen Weg beschritten, der mir geeignet schien, die gleichen Resultate, wenn auch in weniger exakter Weise, auf einfachere Art zu erreichen.

Ich habe Tiere, deren Wärmeregulation ausgeschaltet war, im Hungerzustande in einem sehr gleichmäßig temperierten Wärmeschrank bei einer Temperatur gehalten, bei welcher ihre Körpertemperatur normale Höhe hat und habe jede auf einen toxischen

1) Über den Einfluß des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 14, 1913.

oder anderen Einfluß stattfindende Schwankung der Körpertemperatur als Ausdruck gesteigerter oder verminderter Wärmebildung betrachtet.

Wenn die Veränderungen der Körpertemperatur eines solchen Tieres als genaues Abbild der Schwankungen der Größe der gesamten Verbrennungen angesehen werden dürfen, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein.

Erstens müssen die Wärmebildung und die Wärmeabgabe im unbeeinflußten Zustande absolut gleichmäßig verlaufen, mindestens während einer, entsprechend der Dauer unserer Versuche, auf mehrere Stunden sich bemessenden Zeitdauer.

Zweitens dürfen die zu prüfenden Agentien nur die Wärmebildung, nicht aber die Wärmeabgabe beeinflussen.

Das Verhalten der Versuchstiere spricht dafür, daß dies in der Tat im ganzen zutrifft. Der exakte, auf kalorimetrischem Wege zu führende Beweis dafür steht allerdings noch aus. Wir glauben aber zeigen zu können, daß wir trotzdem die genannten Voraussetzungen bis zu einem gewissen Grade als erfüllt betrachten dürfen.

Tiere, deren physikalische und chemische Wärmeregulation operativ ausgeschaltet ist, haben, wie schon früher gezeigt wurde, im Hunger nur bei einer ganz bestimmten, von Tier zu Tier verschiedenen Lufttemperatur eine normale und konstante Körpertemperatur. Bleibt die Außentemperatur und die Ventilation des Wärmeschrankes ganz konstant, ist die Konstanz der Körpertemperatur des operierten Tieres eine sehr große. Es gelingt in guten Thermostaten die Körpertemperatur eines solchen Kaninchens halbe, ja ganze Tage lang Stunde für Stunde so konstant zu erhalten, daß keine Schwankungen von mehr als zwei Zehntel Graden vorkommen. Kaninchen mit intakter Wärmeregulation haben auch bei konstantester Außentemperatur und im Hungerzustande niemals — ich verfüge über sehr zahlreiche, stündliche Messungen an normalen Tieren — eine auch nur annähernd so geradlinig verlaufende Tageskurve.

Dieser absolut geradlinige, horizontale Verlauf der Temperaturkurve unserer Tiere ohne Wärmeregulation ist nur möglich, wenn die Wärmebildung und die Wärmeabgabe sehr gleichmäßig verlaufen.

Wird die Wärmeabgabe durch Veränderungen der Außentemperatur verändert, ändert sich sofort die Körpertemperatur, und zwar fällt die Körpertemperatur z. B. bei einer Herabsetzung der Außentemperatur um einige Grade ganz gleichmäßig, ohne die geringsten Unebenheiten der Kurve ab. Die Verbrennungen müssen also von

sehr konstanter Größe sein. Eine ebensolche Gleichmäßigkeit der Kurve zeigt sich beim Anstieg der Körpertemperatur infolge der Erhöhung der Außentemperatur.

Nur nach Überschreitung gewisser Extreme der Körpertemperatur sind Anstieg oder Abfall stärker beschleunigt, so daß eine Steigerung, respektive Herabsetzung, auch der Verbrennungen im Organismus zur Erklärung der Kurve herbeigezogen werden muß.

Daß andererseits jede Veränderung der Wärmebildung mit Sicherheit die Körpertemperatur verändert, hatten wir schon bei einer früheren Untersuchung[1]) bemerkt. Auf jede Nahrungszufuhr ging die Körpertemperatur unserer Tiere, deren zerebrale Wärmeregulation ausgeschaltet war, sehr erheblich in die Höhe. Das gleiche Verhalten hatten auch Freund und Strasmann[2]) bei Tieren mit durchschnittenem Halsmark beschrieben.

Nach Gaben von narkotischen Mitteln, die ja die Gesamtsumme der Verbrennungen im Organismus herabsetzen können[3]), hatten wir die Temperatur prompt und regelmäßig abfallen sehen.

Ob und inwiefern die zu prüfenden Gifte bei den Versuchstieren eine Veränderung der Wärmeabgabe hervorrufen können, wird für jede einzelne Substanz zu erörtern sein.

Als allgemeine Bemerkung möchte ich aber folgendes vorausschicken. Die Veränderlichkeit der Gefäßweite, das Spiel der Vasomotoren, welches für die Schwankungen in der Wärmeabgabe unserer Versuchstiere, neben Veränderungen der Körperhaltung, ja im wesentlichen allein in Frage kommt[4]), scheint durch unsere operativen Eingriffe aufgehoben oder mindestens in hohem Grade beschränkt zu werden. Schon die große Gleichmäßigkeit des Temperaturverlaufes spricht in diesem Sinne. Auch daß es mir in einer bis jetzt allerdings erst geringen Zahl von Versuchen — ich hoffe bei anderer Gelegenheit darauf zurückkommen zu können — nicht gelungen ist, bei Tieren mit ausgeschaltetem Zwischenhirn durch gefäßverengernde

---

1) Isenschmid und Krehl, a. a. O.

2) a. a. O.

3) v. Boeck und Bauer, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Tieren. Zeitschr. f. Biol. Bd. 10, 874; E. Müller, Über den Einfluß von Chloralhydrat und Morphin, Antipyrin, Chinolin und Chinin auf die Kohlensäureausscheidung im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1891; Rumpf, Untersuchungen über die Wärmeregulation in der Narkose und im Schlafe. Pflügers Arch. Bd. 33, 1884 u. v. a.

4) Walbaum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, 1913, hat kürzlich gezeigt, wie wenig Veränderungen der Atmung die Wärmeabgabe der Kaninchen beeinflussen.

Mittel Vasokonstriktion hervorzurufen, zeigt mindestens, daß die Beeinflußbarkeit der Gefäßweite reduziert ist. L. R. Müller[1]) nimmt an, daß auch die vasomotorische Innervation, wie die Wärmeregulation, von den an der Basis des Zwischenhirns liegenden, bei unseren Tieren also ausgeschalteten vegetativen Zentren beherrscht wird. Es wäre also nicht verwunderlich, wenn die Gefäßweite unserer Tiere keine Neigung zu Schwankungen zeigte.

Im einzelnen war unser Verfahren folgendes: Bei Kaninchen wurde der mediane Teil des Hirnstammes hinter dem Zwischenhirn und unmittelbar vor dem vorderen Vierhügelpaare quer durchtrennt. Die Technik war eine ähnliche, wie wir sie in einer früheren Arbeit[2]) beschrieben haben. Geringe, aber nicht unwesentliche Modifikationen der damaligen Technik werden wir später an Hand der genaueren anatomischen Untersuchungen, die ich seit mehreren Monaten gemeinsam mit Herrn Dr. Schnitzler vornehme, darlegen.

In einzelnen Fällen habe ich nach dem Vorgange von Leschke[3]) durch einen Stich in jene Gegend die Wärmeregulation auszuschalten versucht. Daß es im Prinzip möglich ist, durch eine solche, wenig ausgedehnte Verletzung die Wärmeregulation vollständig auszuschalten, hoffen wir später an Hand anatomischer Untersuchungen darlegen zu können. Es ist mir auch in einem Falle einwandfrei gelungen.

Die Versuche von Leschke aber, der diese Methode vorgeschlagen und zuerst ausgeführt hat, beweisen vorläufig nur, daß man auf diese Weise die Wärmeregulation mehr oder weniger hochgradig stören kann; ganz aufgehoben war die Wärmeregulation, soweit sich das aus den kurzen Mitteilungen des Autors schließen läßt, bei Leschkes Versuchstieren nicht.

Jene Tiere wurden bei einer Außentemperatur von 16—20° gehalten und lebten dabei 3—6 Tage, während ihre Körpertemperatur in dieser Zeit ganz langsam und mit Unterbrechungen herunterging, sich im wesentlichen zwischen 33 und 36° hielt. So verhalten sich meine Tiere nicht, sondern ihre Temperatur fällt bei 18° innerhalb weniger Stunden auf 30° und darunter, so daß das Leben in kürzester Zeit erlischt, während sie bei einer Außentemperatur von 26—31° bis zu 14 Tagen leben können. Meine Tiere lagen fast ausnahmslos auf einer wollenen Decke, so daß ihnen die Unterlage nicht allzuviel Wärme entzogen haben kann.

Die Wärmeregulation könnte ich bei Leschkes Tieren nur dann als vollständig erloschen ansehen, wenn sie in einer Weise gelagert gewesen

1) Kongreß f. innere Medizin 1913, S. 115.

2) Isenschmid und Krehl, a. a. O.

3) a. a. O. und Leschke, Untersuchungen über anaphylaktisches Fieber. Kongreß für innere Medizin 1913; auch Citron und Leschke, Experimentelle Beiträge zur Frage der Beziehungen zwischen Nervensystem und Infekt beim Fieber. Ebenda.

wären, die ihre Wärmeabgabe künstlich beschränkte, wie etwa in einem Nest von Watte, oder wenn sie mehrmals täglich reichlich gefüttert worden wären, so daß die Wärmebildung dadurch so stark gesteigert worden wäre, daß sie bei so niedrigen Außentemperaturen mit dem Leben verträgliche Körpertemperaturen behielten. Daß ein Tier bei einer Temperatur von 20° seine Körpertemperatur von 31 auf 34° steigern kann (man vergleiche Kurve Nr. 2 auf Seite 171 der Leschkeschen[1]) Arbeit), würde ich — wenn nicht etwa Nahrungsaufnahme vorangegangen ist, oder das Tier heftige epileptische Anfälle gehabt hat — als sicheren Beweis für das Bestehen eines guten Restes von Wärmeregulationsvermögen ansehen. Bei dem mächtigen Einfluß, den die Nahrungsaufnahme und die Muskelbewegungen auf die Wärmebildung haben, können wir Beschreibungen von Versuchen, in welchen von beiden nicht die Rede ist, nur schwer deuten. Ich glaube also, daß Leschke durch seinen »Zwischenhirnstich« die Wärmeregulation nur gestört und nicht völlig aufgehoben hat, denn Tiere, die sich verhalten wie die seinigen, habe ich sehr häufig zu beobachten Gelegenheit gehabt, wenn meine Operation wegen Blutungen oder aus einem sonstigen Grunde nicht gründlich ausgeführt worden war.

Solche Tiere habe ich zu den folgenden Versuchen nicht verwandt, sondern nur diejenigen, bei denen das völlige Fehlen der Wärmeregulation durch strenge Prüfung einwandfrei festgestellt worden war. Die Prüfung bestand darin, daß die Tiere im Hunger in eine Temperatur von 18—20° gebracht wurden. Wenn bei stündlicher Messung die Temperatur gleichmäßig abfiel, so daß das Tier innerhalb drei bis fünf Stunden eine Temperatur von unter 35° zeigte, wurde es zunächst für wahrscheinlich gehalten, daß die Regulation erloschen war. War dagegen der Abfall kein ganz gleichmäßiger, so z. B., daß das Tier in einer Stunde um 1,2° an Temperatur verlor, während es in der nächsten Stunde nur um 0,5 oder 0,6° abfiel, wurde es für wahrscheinlicher gehalten, daß ein kleiner Rest von Wärmeregulationsvermögen doch noch erhalten war. Das Tier wurde deshalb länger bei Zimmertemperatur gehalten. Kam der Abfall nach einigen Stunden zum Stillstand, oder hob sich dabei gar die Temperatur um einige Zehntel, wurde angenommen, daß das Tier noch einen Rest von Wärmeregulation besaß.

Hatte sich ein Tier einwandfrei abgekühlt, wurde es in einen Thermostaten von etwa 30° gebracht, gewöhnlich außerdem auf einige Stunden in Watte eingepackt, bis es eine Temperatur zwischen 38 und 40° aufwies und dann mehrere Stunden hindurch festgestellt, bei welcher Temperatur des Wärmeschrankes die Körpertemperatur konstant bleibt. Dann wurde der Wärmeschrank um 2—3° niedriger eingestellt und verlangt, daß das Tier prompt mit seiner Körper-

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 14, S. 167.

temperatur herabging. Diese zwei Versuche müssen unbedingt gemacht werden, ehe eine vollständige Aufhebung der Wärmeregulation angenommen wird. Auf Versuche, die Tiere durch Verbringen in wärmere Umgebung zu überhitzen, kann dagegen verzichtet werden. Einmal sind solche Versuche für die Tiere gefährlich, besonders deshalb, weil am Gehirn operierte Kaninchen bei Körpertemperaturen von über 40° oft zu epileptischen Anfällen neigen[1]. Ferner überhitzen sich einzelne normale Tiere bei längerer Einwirkung bei den gleichen Außentemperaturen, die wir anwenden müßten, um unsere operierten Tiere auf über 40° zu bringen. Die Probe würde also oft nicht viel beweisen. Dagegen ist die Temperatursteigerung nach der Nahrungsaufnahme, ferner diejenige, welche, wie ich noch zeigen werde, auf kleine Salizyldosen eintritt, für die Tiere ohne Wärmeregulation charakteristisch[2].

Alle Versuche, die ich an Tieren mit durchtrenntem Hirnstamm machte, wiederholte ich mehrmals an Tieren, deren Wärmeregulation nach Freund und Strasmann[3] durch Quertrennung des Rückenmarkes (gewöhnlich am sechsten Halswirbel) ausgeschaltet war. Ist die Trennung technisch einwandsfrei gelungen, und darüber ist man nach der Operation selten im Zweifel, ist eine genauere Prüfung des Wärmeregulationsvermögens hier nicht notwendig, denn es ist regelmäßig völlig erloschen.

Die Versuche mit den Giften wurden folgendermaßen ausgeführt: Die Kaninchen, deren Wärmeregulation völlig aufgehoben war, wurden in einen Brutschrank gebracht, dessen Temperatur so eingestellt war, daß die Körpertemperatur des Tieres dabei von normaler Höhe (gewöhnlich zwischen 38 und 39,5°) war und absolut konstant blieb. Wenn mehrere Stunden hindurch die Körpertemperatur keine Schwan-

---

1) Die Neigung zu Krampfanfällen bei hoher, und das Aufhören der Anfälle bei niedrigerer Temperatur ist also keine Besonderheit der Tiere ohne Schilddrüsenapparat, wie Boldyreff, Pflügers Archiv Bd. 154, 1913 glaubt, sondern wohl eine Tatsache von allgemeinerer Geltung. Den Kinderärzten ist bekannt, daß Frühgeburten, deren Wärmeregulation schlecht entwickelt ist, bei künstlicher Überhitzung leicht Krämpfe bekommen.

2) Ich lege auf eine eingehende Prüfung des Wärmeregulationsvermögens besonders auch deshalb Gewicht, weil in allerletzter Zeit auch von einer weiteren Seite Tiere mit mehr oder weniger gestörter Wärmeregulation den Tieren mit fehlender Wärmeregulation gleichgestellt worden sind (Boldyreff in der oben angeführten Arbeit über Tiere mit exstirpiertem Schilddrüsenapparat). Wenn Störung und Aufhebung der Wärmeregulation nicht sorgfältig auseinandergehalten werden, besteht für die Zukunft die Gefahr einer großen Verwirrung, denn es ist wahrscheinlich, daß noch durch manche verschiedene Eingriffe am tierischen Organismus die Wärmeregulation mehr oder weniger gestört werden kann. 3) a. a. O.

kungen von mehr als zwei Zehnteln gemacht hatte, wurde das Gift, gewöhnlich subkutan, seltener per os oder intravenös verabreicht und die Temperatur des Tieres auch weiter, gewöhnlich stündlich, gemessen. Die Temperatur des Ofens wurde während des ganzen, mindestens einen halben Tag dauernden Versuches jede halbe Stunde kontrolliert, denn es muß verlangt werden, daß der Ofen keine Schwankungen von mehr als ein Drittel Grad macht. Bei sorgfältig geleiteten Versuchen und einwandfreien, d. h. besonders keine spontanen Muskelbewegungen ausführenden Tieren[1]) sind Schwankungen von drei Zehntel Graden und mehr mit Sicherheit zu verwerten, d. h. auf die Wirkung des geprüften Giftes zu beziehen. Schwankungen bis zu drei Zehnteln liegen auch bei guten Versuchen innerhalb der Fehlergrenze.

Die Tiere waren während des Versuches im Hungerzustand. Da in der Regel täglich ein Versuch gemacht wurde, und vom dritten Tage nach der Operation an ebenfalls alle 24 Stunden gefüttert wurde, mußte die Fütterung knapp sein und aus leicht resorbierbaren Stoffen bestehen. Das gewöhnliche Pflanzenfutter kam dafür nicht in Betracht, da dessen Wirkung auf den Stoffwechsel viel zu lange anhält. Findet man doch noch zwei bis drei Tage nach der Aufnahme von Grünfutter bei Sektionen reichliche Reste im Magen und Darm. Rubner[2]) hat für das Meerschweinchen nachgewiesen, daß diese Speisereste kalorisch gar nicht geringwertig sind. Wir wählten als leicht resorbierbare Nahrung Haferschleim mit einem geringen Zusatz von Eidotter, der meistens in einer Portion (80—150 ccm) per Schlundsonde verabreicht wurde. Am Halsmark durchschnittene Kaninchen nehmen dieses Futter auch spontan zu sich, wenn man es diesen gelähmten Tieren bequem hinhält. Tiere mit ausgeschaltetem Zwischenhirn, die spontan nicht fressen, kann man mindestens durch Einspritzen des Futters in den hinteren Teil der Mundhöhle sehr leicht reflektorisch zum Schlucken bringen und ihnen so bis über 200 ccm in kurzer Zeit beibringen. Die Fütterung mit der Schlundsonde wurde aber als weniger zeitraubend meistens vorgezogen. Schon 12—15 Stunden nach einer solchen Fütterung war ihr den Stoffwechsel steigernder Einfluß bei unserer Versuchsanordnung in der Regel nicht mehr nachweisbar, so daß wir also die Tiere als hungernd betrachten durften, und dies sogar mit besserem Recht, als man es etwa bei Tieren kann, welche nach reichlicher Aufnahme von Hafer und Rüben 36—40 Stunden gehungert haben, denn bei solchen

1) Die meisten auch der am Gehirn operierten Tiere machten sehr wenige, oft halbe Tage lang gar keine Bewegungen. Dadurch waren sie zu Untersuchungen der Wärmebildung u. dgl. viel brauchbarer als normale Tiere. Einzelne Kaninchen zeigten infolge von Reizerscheinungen im Gehirn allerlei Bewegungen, z. B. Reitbahnbewegungen, rhythmische Bewegungen der Extremitäten u. dgl. Selbstverständlich blieben solche Tiere, wie auch solche, welche schon bei normaler Körpertemperatur epileptische Anfälle zeigten — bei hohen Temperaturen von 40—41° kamen solche fast regelmäßig vor — von unseren Vergiftungsversuchen abgesehen. 2) a. a. O.

Tieren haben wir noch öfter Unregelmäßigkeiten der Temperatur beobachtet, besonders eine Neigung zu Steigerungen, die wir uns nur dadurch erklären konnten, daß doch immer noch ein Einfluß der Nahrung bestand.

Die Nahrung, die wir zuführten, reichte bei weitem nicht aus, um den 24stündigen Kalorienbedarf der Tiere zu decken. Sie waren also, auch abgesehen vom Hunger während der Versuche, stark unterernährt.

1. Natrium salicylicum.

Über die Wirkung der Salizylsäure auf die Wärmeproduktion und den Gesamtstoffwechsel sind wir auffallenderweise sehr wenig gut unterrichtet.

Daß die Stickstoffausscheidung nach der Aufnahme von Salizylsäure fast ausnahmslos stark gesteigert ist, dafür finden sich in der Literatur zahlreiche, übereinstimmende Belege [1]. Die Wirkung auf den Gasaustausch und auf die direkt gemessene Wärmeproduktion ist aber immer nur in wenigen Versuchen, oft nur nebenbei, untersucht worden. In den besten neueren Lehrbüchern der Arzneimittellehre wird sie, soweit davon überhaupt die Rede ist, gewöhnlich gemeinsam mit der Wirkung der Substanzen der Antipyringruppe abgehandelt und in dieser Hinsicht als damit wesensgleich hingestellt [2]. Den letzteren mißt man aber im allgemeinen einen, wenn auch geringen, steigernden Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel bei. Gottlieb [3] bezeichnet die Wirkung der Salizylsäure auf den Wärmehaushalt als ungenügend studiert. Auch Loewi und Weber drücken sich in ihren zusammenfassenden Darstellungen [4] darüber recht zurückhaltend aus; Weber gibt an, daß bald Herabsetzung, bald Steigerung des Gasumsatzes je nach der Dosis gefunden wurde. Loewi führt vor allem die Singerschen Versuche an, in denen auf kleine Dosen Aspirin eine Herabsetzung, auf große eine Steigerung der O-Ausscheidung festgestellt wurde. Außer diesen zwei Versuchen von Singer [5] habe ich nur noch in einem Ver-

---

1) Kumagawa, Virch. Arch. Bd. 113, 1888; C. Virchow, Über die Einwirkung des benzoesauren und des salizylsauren Natrons auf den Eiweißumsatz im Körper. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 6, 1882; Lecorché, Revue mensuelle de Med. 1880 zit. nach Goodbody; Goodbody, The influence of Sodium salicylate on general metabolism. Journ. of Physiol. Bd. 25, 1900, S. 399 u. v. a.

2) So in Schmiedebergs Grundriß der Pharmakologie, 7. Auflage, Leipzig 1913.

3) In H. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie usw. Berlin und Wien 1910.

4) Loewi in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. II. Bd., II. Auflage, Berlin 1907; Weber, S., Über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch einige pharmakologisch wichtige Stoffe. Ergebnisse der Physiologie III, I.

5) Über Aspirin. Beitrag zur Kenntnis der Salizylwirkung. Pflügers Arch. Bd. 84, 1901, S. 527.

suche von Livon[1]) die Angabe finden können, daß der Gesamtstoffwechsel (hier die CO_2-Ausscheidung) auf kleine Dosen Salizyl, (0,02—0,03 bei einem Meerschweinchen) herabgesetzt war. Auf größere Dosen, und hierin besteht recht gute Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern, hat auch dieser Beobachter Steigerung der Gasausscheidung gefunden. Stühlinger[2]) hat in sechs Versuchen mit mittleren und größeren Dosen (0,1—0,225) bei Meerschweinchen zweimal ein Gleichbleiben, viermal eine deutliche Steigerung der Wärmeproduktion beobachtet. Besonders interessant schien mir der Versuch mit der höchsten Dosis zu sein. Hier stieg die Wärmebildung im Verhältnis von 100 : 182, die Temperatur des Tieres auf 41,4°. Hier ist die Wärmeregulation durch das Gift und die dadurch bedingte Steigerung der Verbrennungen sozusagen über den Haufen gerannt worden, so daß das Tier sich ähnlich verhielt wie meine Kaninchen ohne Wärmeregulationsvermögen.

Mit Natrium salicylicum habe ich zehn verschiedene Versuche gemacht. In allen ohne Ausnahme trat eine sehr erhebliche Temperatursteigerung ein.

Die ersten Versuche wurden an Tieren mit Gehirnoperation und mit hohen Dosen (0,5 pro Kilo Tier) vorgenommen. In zwei Versuchen spritzte ich eine Lösung von hoher Konzentration (33 %) subkutan ein. Die Einspritzung verursachte anscheinend Schmerzen und die Tiere waren deshalb während einiger Minuten so unruhig, daß ihre Wärmeproduktion dadurch gesteigert gewesen sein mag. Ich wählte deshalb zu allen späteren Versuchen eine dünnere, 2,5 %ige, ungefähr isotonische, oder eine 5 %ige Lösung, auf die keine oder nur ausnahmsweise sehr geringe Schmerzensäußerungen in Erscheinung traten. Die Temperatursteigerung fiel nicht geringer aus.

In den vier Versuchen mit der Dosis von 0,5[3]) bekam ich Temperatursteigerungen von 1,05° beim ersten Tier, das zweite starb eine Stunde nach der Einspritzung, nachdem sich seine Temperatur um 1,1° erhöht hatte. Ein anderes Tier bekam, nachdem seine Temperatur in $2^1/_2$ Stunden um 2,4° auf 41,4 gestiegen war, einen schweren Krampfanfall, an dem es einging; ein viertes Kaninchen zeigte eine Steigerung um 3,25° auf 41,75. Um das Tier nicht zu verlieren, brach ich den Versuch ab, indem ich es in eine niedrige Außentemperatur brachte. Auf solche hohe Dosen waren alle Tiere sehr erregt, die Frequenz der Atmung oft auf das dreifache gesteigert, der Muskel-

1) Comptes rendus de l'Académie des sciences Paris Bd. 90, 1880.

2) Über die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Tiere. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 43, 1900.

3) Meine Angaben über die Dosen beziehen sich, wenn nichts anderes bemerkt ist, immer auf das Kilo Körpergewicht.

tonus erhöht, manche Tiere machten vielerlei Bewegungen, so daß ich geneigt war, anzunehmen, daß die beobachtete Steigerung der Wärmeproduktion nur eine Folge dieser verstärkten Muskelaktion war. Ich wiederholte deshalb den Versuch an Tieren mit durchschnittenem Halsmark, die ja, abgesehen vom Zwerchfell und der Muskulatur des Halses und des Kopfes, gelähmt sind, bei welchen also Muskelbewegungen nur wenig Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel haben konnten und war überrascht zu sehen, daß die Temperatursteigerung auf Salizyl keineswegs geringer ausfiel. Ein solches Tier bekam z. B. auf 0,4 Natrium salicylicum eine Steigerung von 2,2°, während ein weiteres, am Gehirn operiertes Tier auf eine nur wenig geringere Dosis (0,35) nur eine Steigerung von 1,35 bekam. (Die Kurven der beiden letztgenannten Tiere sind in Fig. 1 und 2 wiedergegeben.)

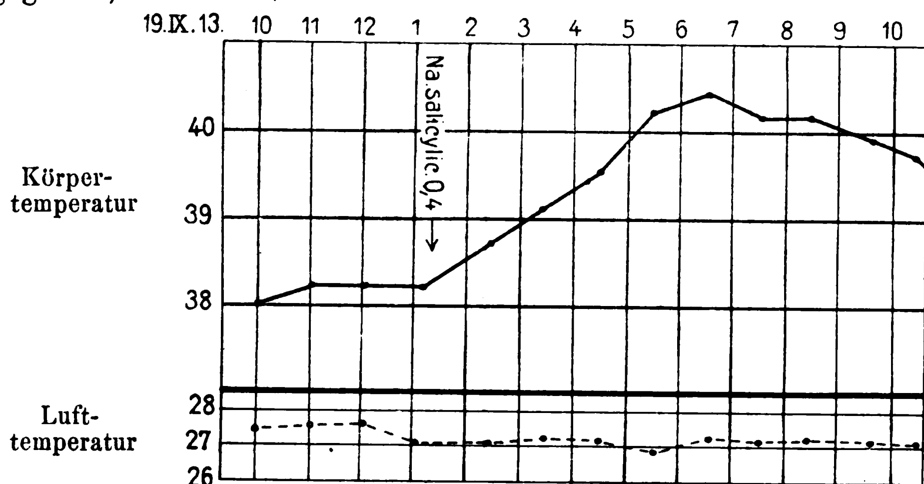


Fig. 1. Wirkung von 0,4 g Natr. salicylic. auf ein Tier mit durchschnittenem Halsmark.

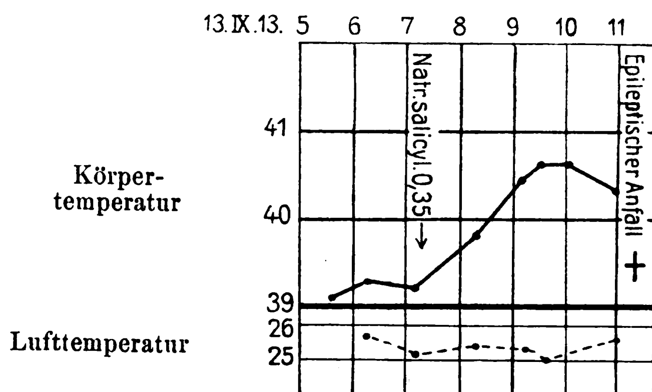


Fig. 2. Wirkung von 0,35 g Natr. salicylic. auf ein Kaninchen mit ausgeschaltetem Zwischenhirn.

Im Hinblick auf die angeführten Versuche von Singer[1]), welche ja bei niedrigen Dosen von Aspirin eine Reduktion des Sauerstoffkonsums um 17 und 14% ergeben hatten, gab ich in Form von Natrium salicylicum bei drei Tieren ebenso kleine Dosen (auf das Kilo Tier berechnet), wie sie Singer gegeben hatte, nämlich 0,11 und 0,13 per os bei zwei Tieren mit durchschnittenem Rückenmark und 0,12 subkutan bei einem im Gehirn operierten Tiere. Alle zeigten sie einen deutlichen Ausschlag von + 0,45, + 1,65 und + 1,1°. Bei der Darreichung per os, die ich wählte, um meine Versuche mit denjenigen von Singer, der das Medikament auch auf diese Weise gab, leichter vergleichen zu können, trat die Steigerung entsprechend der langsameren Resorption etwas langsamer ein, so daß der Gipfel der Kurve das eine Mal nach drei, das andere Mal erst nach 9—10 Stunden erreicht wurde, während bei subkutaner Darreichung der Anstieg so rasch erfolgte, daß der Gipfel der Kurve gewöhnlich in die 2. oder 3. Stunde nach der Einspritzung fiel. Als zehnten Versuch habe ich einen mit der Dosis von 0,17 pro Kilo bei einem Tier mit durchschnittenem Halsmark anzuführen. Die Steigerung betrug 1,0°.

Bei den kleineren Dosen fand sich bei den nicht gelähmten Tieren und in den nicht gelähmten Muskelpartien der Tiere mit durchnittenem Rückenmark in einzelnen Fällen keinerlei Steigerung des Muskeltonus, spontane Bewegungen fehlten völlig, in zwei Fällen fehlte auch die Steigerung der Atemfrequenz und trotzdem trat eine ebenso starke Steigerung der Temperatur ein wie bei den Tieren, welche Zeichen von Erregung darboten.

Daß die Steigerung der Temperatur durch eine Beschränkung der Wärmeabgabe zu erklären wäre, dafür haben wir keinerlei Anhaltspunkte. Es ist nicht bekannt, daß Salizylsäure eine Verengerung der Hautgefäße erzeugen könnte, sondern eher das Gegenteil zu erwarten. Aus den in der Einleitung erwähnten allgemeinen Gründen ist es mir wahrscheinlicher, daß die Hautgefäße durch das Gift in ihrer Weite überhaupt nicht wesentlich beeinflußt waren.

Ich muß aus diesen Versuchen also schließen, daß die Salizylsäure bei Kaninchen ohne Wärmeregulation die Gesamtsumme der Verbrennungen immer, auch in kleineren Dosen, erheblich steigert und zwar unabhängig von einer etwa auftretenden Steigerung der Motilität.

Ob das entgegengesetzte Ergebnis der Singerschen Versuche sich dadurch erklärt, daß bei kleinen Dosen die primäre steigernde Wirkung

1) a. a. O.

der Salizylsäure etwa durch die chemische Wärmeregulation überkompensiert wurde, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Es besteht auch die Möglichkeit, daß während der Untersuchung des Gaswechsels (50—90 Minuten und 60—150 Minuten nach der Einführung per Schlundsonde) die Tiere noch gar nicht unter Salizylwirkung standen. Aspirin zerfällt ja im Magen kaum[1]), und da der Kaninchenmagen bekanntlich sehr zur Speicherung seines Inhaltes neigt, waren zur Zeit der Singerschen Beobachtungen vielleicht noch keine nennenswerten Mengen resorbiert.

2. Antipyrin.

Über den Einfluß des Antipyrins auf den Energieumsatz besitzen wir sehr gute Untersuchungen. Gottlieb[2]) fand auf Dosen von 0,5 bei normalen Kaninchen von durchschnittlich 2 kg Gewicht eine Steigerung der Wärmeproduktion um 5—8$^0/_0$, bei größeren, stark toxisch wirkenden Gaben beobachtete er Herabsetzung der Wärmebildung. Eine ähnliche steigernde Wirkung auf die Wärmeproduktion fand auch bei Tieren nach dem Wärmestich statt. Der Autor vermutet, daß die Steigerung der Wärmebildung auf regulatorischem Wege als Reaktion auf die durch das Arzneimittel gesteigerte Wärmeabgabe zustande kommt. In gleicher Weise faßt der Autor die Erscheinungen auch in einer neueren Darstellung[3]) auf.

Auch Stühlinger[4]) fand bei gesunden Kaninchen in der Regel eine Steigerung der Wärmebildung auf Gaben von 0,5 g Antipyrin. In einzelnen Fällen blieb die Wärmebildung unbeeinflußt. Bei Meerschweinchen sank die Wärmeproduktion auf Antipyrin gewöhnlich. Bei fiebernden Kaninchen sank sie in der Regel. Auch Stühlinger bezieht diese Wirkung nicht auf einen direkten Einfluß des Giftes auf die Stätten des Stoffwechsels, sondern er nimmt an, daß die wärmeregulierenden Zentralapparate sie vermitteln. Riethus[5]) fand in einem Falle bei einem nicht fiebernden Erysipelkranken eine geringe Herabsetzung des Gaswechsels auf Antipyrindarreichung. Ebenso sah Liepelt[6]) an gesunden Menschen auf Antipyrin bald eine geringe Herabsetzung, bald ein Gleichbleiben des Gasumsatzes. Auf ältere, methodisch weniger gute Untersuchungen des Energieumsatzes nach Antipyrin soll hier nicht eingegangen werden, auch lasse ich weitere Versuche an fiebernden Individuen bei Seite, dagegen haben wir die Versuche von Krehl und Matthes[7]) anzuführen, die bei Kaninchen mit durch-

1) Dreser, Pharmakologisches über Aspirin. Pflügers Archiv Bd. 76, 1899.

2) Kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinin und Antipyrin. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 28, 1891.

3) H. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie usw. Berlin-Wien 1910, S. 393.

4) a. a. O.

5) Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluß antipyretischer Medikamente auf denselben. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 44, 1900.

6) Der Einfluß von Antipyrin und Chinin auf den Gaswechsel des gesunden Menschen. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 43, 1900.

7) zit. bei Stühlinger a. a. O. S. 187.

schnittenem Halsmark, welche bei 27° auf ihren Wärmehaushalt untersucht wurden, auf Antipyrin keine Veränderung der Wärmebildung und Wärmeabgabe beobachteten.

Ich verfüge über 13 Versuche mit Antipyrin. Davon sind vier nicht zu verwerten, weil entweder der Brutschrank oder das Tier sich unregelmäßig verhielten. Von den neun vollwertigen Versuchen betreffen vier Tiere mit durchschnittenem Halsmark. Die Dosen waren 0,23, 0,26, 0,4, und 0,4 in subkutaner Darreichung. Keines von den Tieren zeigte — in striktem Gegensatze zu den Versuchen mit Salizyl — eine Veränderung seiner Temperatur. Von den fünf Versuchen an Tieren mit durchtrenntem Hirnstamm fand sich in einem ebenfalls kein Ausschlag, während in den vier anderen in den ersten Stunden nach der Einspritzung die Temperatur deutlich in die Höhe ging. Die Steigerung war bei den angewandten Dosen viel kleiner als die auf Salizyl stattfindende. Sie betrug 0,6 (0,34)[1]), 0,7 (0,25), 0,7 (0,5) und im vierten Falle, in dem der Wärmeschrank vielleicht um einige Zehntel zu hoch gestanden hat, 1,95° (0,5). In allen Versuchen fiel eine Veränderung der Motilität der Tiere auf. Besonders war der Muskeltonus bei den höheren Dosen deutlich gesteigert, die meisten Tiere bewegten sich auch spontan, gewöhnlich war auch die Frequenz der Atmung gesteigert, so daß angesichts des Fehlens der Steigerung bei den gelähmten Tieren die Vermutung nahe liegt, daß, im Gegensatz zu Salizyl, die auf Antipyrin nicht regelmäßig und nur bei nicht gelähmten Tieren auftretende Steigerung der Wärmebildung eine Folge der veränderten Muskelinnervation ist.

Daß eine Verminderung der Wärmeabgabe die Steigerung der Temperatur bedingt haben sollte, ist sehr unwahrscheinlich angesichts der vielen Erfahrungen, die eine entgegengesetzte Wirkung des Antipyrins dartun. Daß das Antipyrin auch bei unseren Tieren die Wärmeabgabe gesteigert haben könnte und dadurch die Ausschläge beeinflußt hätte, ist nicht sicher auszuschließen, aber aus früher dargelegten Gründen nicht eben wahrscheinlich.

Ob bei nicht operierten Tieren die Steigerung der Wärmebildung wirklich, wie Gottlieb und Stühlinger annahmen, durch Vermittlung der Wärmeregulationszentren zu Stande kommt, ist auf Grund unserer Versuche zwar nicht auszuschließen, aber es könnte doch auch bei normalen Tieren eine Steigerung der motorischen Innervation, welche zu ihrem Zustandekommen keinerlei Wärmeregulationszentren bedarf, zur Erklärung herbeigezogen werden.

---

1) Die Zahl in der Klammer gibt die Dosis an.

3. Chinin.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen, die wir über die Wirkung des Chinins auf den Stoffumsatz nicht fiebernder Warmblüter besitzen, haben zu wiedersprechenden Resultaten geführt. In der Regel, wenn auch nicht ausnahmslos[1]), wurde allerdings eine Herabsetzung[2,3]) der Stickstoffausscheidung konstatiert, manchmal nach einer anfänglichen Steigerung[4]).

In der Größe der Wärmebildung und des Gasumsatzes wurde dagegen nach mäßigen Chinindosen mindestens ebensooft wie eine Herabsetzung[5,6,7]) ein Gleichbleiben[8,9,10]) oder gar eine Steigerung[11,12,13]) gefunden. Die Steigerung kam bei hohen Dosen öfter vor als bei niederigen.

Angesichts der lähmenden Einwirkungen des Giftes auf manche einzellige Organismen und auf die Leukocyten hat die Annahme einer primären, in den Geweben selbst angreifenden, den Stoffwechsel herabsetzenden Wirkung des Chinins seit langem ein starkes Argument für sich gehabt und ältere Versuche an Tieren mit Läsionen des Zentralnervensystems unterstützten diese Annahme. Die Vermutung von Loewi[14]), nach der die primäre Herabsetzung des Stoffwechsels durch die chemische Wärmeregulation kompensiert würde; also die geringere Verbrennung von Eiweiß durch eine vermehrte Verbrennung von stickstofffreiem Material oft wettgemacht würde, könnte die beobachteten Tatsachen in befriedigender Weise erklären. Es ist also von Interesse, festzustellen, wie sich der Umsatz nach Ausschaltung des zentralen Regulationsmechanismus gestaltet. Wir besitzen schon mehrere darauf gerichtete Untersuchungen. Lewitzky[15]) sah, daß Kaninchen mit durchschnittenem Rückenmark auf — außerordentlich hohe

---

1) H. Oppenheim, Beiträge zur Phys. und Pathol. der Harnstoffausscheidung, Pflügers Arch. Bd. 23, 1880.

2) Kumagawa, Virchows Arch. Bd. 113, 1888.

3) Prior, Über den Einfluß des Chinins auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus, Pflügers Arch. Bd. 34, 1884.

4) v. Noorden und Zuntz, Über die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel des Menschen. Arch. f. Anat. und Physiol. 1894.

5) v. Boeck und Bauer a. a. O.

6) Stühlinger a. a. O.

7) Gottlieb a. a. O., Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 28. Man vergleiche damit auch die Deutung, die Loewi in v. Noordens Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels Bd. 2 den Gottliebschen Versuchen gibt.

8) Arntz, Über den Einfluß des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduktion. Pflügers Arch. Bd. 31, 1883.

9) Riethus a. a. O.

10) E. Müller a. a. O.

11) v. Bock und Bauer a. a. O.

12) Stühlinger a. a. O.

13) Liepelt a. a. O.

14) Loewi, Ergebnisse der Physiologie III. 1. 1904, und in v. Noordens Handbuch a. a. O.

15) Über den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur und Blutzirkulation. Virchows Arch. Bd. 47, 1869.

— Chinindosen sich rascher abkühlten als im unvergifteten Zustande. Naunyn und Quincke[1]) fanden, daß Hunde mit durchschnittenem Halsmark sich in einem sehr warmen Wärmekasten nach Einverleibung von Chinin etwas weniger rasch überhitzten als ohne dasselbe, und Binz[2]) kam mit einer ähnlichen Versuchsanordnung zu einem ähnlichen Ergebnis. Diese dem damaligen Stande der Technik entsprechenden älteren Versuche machen eine weitere Prüfung der Frage mit neueren Hilfsmitteln nicht überflüssig. Wir haben allerdings aus neuerer Zeit eine kurze Angabe über Versuche von Krehl und Matthes[3]) an Kaninchen mit durchschnittenem Halsmark. Im Brutkasten wurde ihre Wärmeabgabe und Wärmebildung bestimmt und nach Applikation von Chinin beide nicht unbeträchtlich herabgesetzt gefunden. Die näheren Einzelheiten dieser Versuche sind anscheinend nie mitgeteilt worden.

In 19 Versuchen mit subkutanen Injektionen von salzsaurem Chinin bekam ich dreimal keinen Ausschlag, zwölfmal eine Herabsetzung, viermal eine Steigerung der Temperatur. In einem dieser letzteren Fälle war die Steigerung offensichtlich die Folge eines epileptischen Anfalles, in einem zweiten war das Tier motorisch sehr erregt, es setzte seine Wärmeabgabe außerdem während des Versuches noch herab dadurch, daß es von der bisher eingenommenen liegenden Stellung in die normale hockende Haltung überging. In den zwei übrigen Versuchen, die zu meinen ersten Beobachtungen gehörig in eine Zeit fallen, in der ich auf das motorische Verhalten der Tiere nicht planmäßig achtete, finde ich darüber überhaupt keine Notizen. Das eine von diesen Tieren stand aber unter der Wirkung der hohen Dosis von 0,2 pro Kilo. Auf solche Dosen habe ich später eine Steigerung des Muskeltonus und eine gewisse motorische Unruhe sowohl bei nicht gelähmten operierten Tieren wie auch bei normalen Kaninchen nie vermißt.

In der großen Mehrzahl der Versuche, bei denen eine Herabsetzung der Temperatur auftrat, waren Dosen von 0,12 bis 0,166 einverleibt worden, ja, unter den acht Tieren, die mit einer Dosis von dieser Höhe behandelt worden waren, findet sich kein einziges, welches keine Herabsetzung der Temperatur aufzuweisen hätte. Unter den drei Tieren, die keinen Ausschlag zeigen, finden sich zwei mit kleineren Dosen behandelte Tiere mit durchschnittenem Halsmark (0,1 und 0,081) und als drittes ein Tier mit der Dosis von 0,17, welches starke motorische Erregung zeigte und unmittelbar nach Abschluß des

1) Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf die Wärmebildung im Organismus. Arch. f. Anat. und Physiol. 1869, S. 175 und 527.

2) Über die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchows Arch. Bd. 51, 1870.

3) a. a. O.

Versuches an einem epileptischen Anfall einging. Der Abfall der Temperatur bei den am meisten angewandten mittleren Dosen betrug 0,3—2,05°; durchschnittlich und am häufigsten betrug die Senkung 0,55 bis 0,8°. Der Tiefpunkt der Kurve lag jedesmal in der 3. oder 4. Stunde nach der Einspritzung (vergleiche dazu Fig. 3). Höhere Dosen sowohl als niedrigere zeitigten, wie schon gesagt, häufig entweder keinen Ausschlag oder einen Ausschlag in der entgegengesetzten Richtung oder aber jedenfalls eine geringere Herabsetzung der Temperatur als die mittleren Dosen.

Daß die hohen Dosen deshalb nicht herabsetzend wirkten, weil sie die motorische Innervation der Tiere zu stark steigerte, ist für

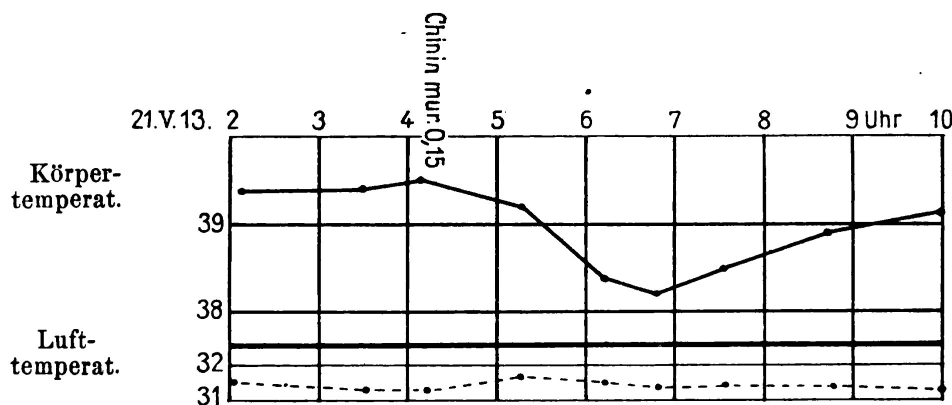


Fig. 3. Wirkung von 0,15 Chinin. muriat. auf ein Tier mit durchschnittenem Hirnstamm.

mich kaum zweifelhaft. Auch würde wahrscheinlich manches der mit mittleren Dosen behandelten Tiere eine erheblichere Temperatursenkung erfahren haben, wenn seine Bewegungen und sein Muskeltonus nicht durch das Gift gesteigert worden wären. Leider verfüge ich zum Vergleich nur über ein Tier mit durchschnittenem Rückenmark. Sein Ausschlag von 0,55° auf eine Dosis von 0,16 war allerdings nicht größer als derjenige der nicht gelähmten Tiere. Drei andere Tiere mit durchschnittenem Halsmark bekamen sehr kleine Dosen und dementsprechend kleine oder gar keine Ausschläge.

Ob das Chinin bei meinen Tieren nicht vielleicht auch die Wärmeabgabe vermindert hat, so daß die Temperatursenkung dadurch verkleinert worden ist, ist nicht auszuschließen. Daß aber eine Abnahme der Wärmeproduktion, wenn auch vielleicht nicht quantitativ, in den angeführten Versuchen zum Ausdruck kommt, dürfte nicht zweifelhaft sein.

Ich schließe also: Die Ansicht, daß Chinin eine vom zentralen Wärmeregulationsmechanismus unabhängige Herabsetzung der Verbrennungen hervorruft, ist richtig. Diese Herabsetzung wird, besonders bei höheren Dosen, durch die durch das Chinin hervorgerufene Steigerung der Motilität mehr oder weniger vollständig kompensiert, gelegentlich auch in eine Steigerung umgewandelt.

4. Morphin.

Die Einwirkung des Morphins auf die Wärmebildung ist in den in der Literatur niedergelegten Versuchen ein äußerst verschiedener, je nach der Dosis und dem Versuchstier.

Auf Katzen, die auf das Gift sehr leicht mit Krämpfen reagieren, fanden von Boeck und Bauer[1]) dementsprechend eine starke Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung, während bei einem Hunde, der durch das Mittel in Narkose verfiel, eine Abnahme des Gasaustausches eintrat. Ebenso fand Rumpf[2]) bei Meerschweinchen auf Dosen, welche diese teilweise nicht einmal narkotisierten, einen sehr erheblichen Abfall des Gasumsatzes. Demgegenüber stehen die Versuche von A. Loewy[3]), der beim Menschen im Schlafe nach 0,02 bis 0,025 Morphin einen nur wenig geringeren Verbrauch konstatierte als im natürlichen Schlaf oder bei absoluter Ruhe im wachen Zustande. Diese Unterschiede erklären sich wohl einerseits dadurch, daß die menschlichen Versuchsindividuen sich bei den Normalversuchen viel ruhiger verhielten als die Tiere, grobe Muskelaktion also die als Vergleichsbasis dienenden Normalwerte nicht so hoch stellten wie im Tierversuch, andererseits aber besonders durch die ja außerordentlich viel geringeren Dosen, die beim Menschen genügen, um eine Narkose zu erzielen. Sind doch die Dosen, die z. B. Rumpf[4]) beim Meerschweinchen anwandte, um eine keineswegs sehr tiefe Narkose zu erzielen, auf das Kilo Körpergewicht berechnet fast 1500 mal größer, als die von Loewy bei Menschen applizierten. Es ist also nicht verwunderlich, wenn von diesen hohen Gaben ganz andere Wirkungen ausgingen, als von den kleinen Dosen, die genügten, um die empfindliche, menschliche Großhirnrinde zu beeinflussen. Ein direkter Einfluß des Morphins auf die Oxydation in den Geweben ist so gut wie ausgeschlossen[5]). Die Wirkung auf den Energieumsatz scheint haupt-

---

1) a. a. O.

2) a. a. O.

3) Über den Einfluß einiger Schlafmittel auf die Erregbarkeit des Atemzentrums, nebst einigen Beobachtungen über die Intensität des Gaswechsels im Schlafe des Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1891, 434.

4) a. a. O.

5) Man vergleiche damit auch die Ausführuugen von Loewi in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. II.

sächlich von dem motorischen Zustande, in den die Tiere durch das Gift versetzt werden, abzuhängen.

In neuerer Zeit ist von seiten einiger unserer besten Forscher ein besonderer Einfluß des Morphins auf die Wärmeregulationszentren betont und mit der Wirkung des Antipyrins verglichen worden[1]. Ich war deshalb darauf gespannt, die Wirkung des Alkaloides auf Tiere ohne zentralen Wärmeregulationsapparat zu beobachten.

Ich fand in 13 Versuchen mit einer einzigen Ausnahme recht erhebliche Herabsetzung der Körpertemperatur.

Das Morphin wurde teils in Form von Pantopon, teils als Morphinum hydrochloricum gegeben und zwar in kleinen Dosen von 0,0027 bis 0,012 pro Kilo Tier.

Das Pantopon wirkte, wie ich durch Einspritzung beider Präparate in entsprechender Dose bei dem gleichen Tiere mehrmals feststellte, quantitativ ziemlich genau seinem (50prozentigen) Morphingehalt entsprechend, so daß ich darauf verzichte, die Versuche mit Pantopon besonders anzuführen. Bei Angabe der Dosis werde ich statt der Menge des Pantopons die halb so große Zahl für Morphin angeben.

Für unsere genauere Betrachtung kommen nur 7 Versuche in Betracht. Die übrigen sind, was die Größe des Ausschlages betrifft, nicht vollwertig, weil keine Temperaturkonstanz voranging[2].

In der Größe des Temperaturabfalles zeigte sich ein bedeutender Unterschied zwischen den nicht gelähmten, am Gehirn operierten Tieren und den Tieren mit durchschnittenem Rückenmark. Bei letzteren war der Abfall durchweg viel geringer. So fand ich bei einem Tiere mit durchschnittenem Halsmark auf 0,012 Morphin überhaupt keinen Ausschlag, der die Fehlergrenze überschritten hätte (— 0,22°) und bei einem weiteren auf 0,0117 einen Abfall um 0,4°, während ein im Gehirn operiertes Tier auf die gleiche Dosis einen Abfall von 2,2° aufwies. Ein anderes Tier mit Gehirnoperation bekam auf die sehr kleine Dosis von 0,0027 pro Kilo einen Abfall von 0,95°, während zwei weitere Tiere mit durchschnittenem Halsmark (deren Extremitäten übrigens infolge der Unvollständigkeit der Querschnittsläsion bei völlig aufgehobener Wärmeregulation nicht vollkommen gelähmt waren), auf die fast doppelt so große Dosis von 0,005 mit Ausschlägen

---

1) Gottieb, Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 26, 1890 und H. Meyer und Gottlieb, Die experiment. Pharmakol., Berlin-Wien 1910; Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakol. 7. Auflage, Leipzig 1913.

2) Pantopon gab ich im Anfang meiner Untersuchungen nicht selten zwecks Bekämpfung der Durchfälle, die besonders als Folge der Abkühlung der Tiere, vielleicht auch infolge der unphysiologischen Ernährungsweise häufig auftraten. Später bemerkte ich, daß mit Tanninpräparaten in dieser Hinsicht mehr zu erreichen ist.

von — 0,6 und 0,7 reagierten. Ob unsere Ausschläge sich allein durch eine Abnahme der Wärmebildung erklären oder ob auch eine Veränderung der Wärmeabgabe eingetreten ist, kann auch hier ohne darauf gerichtete Versuche nicht sicher entschieden werden. Im Gegensatz zu den vielen Untersuchungen, welche einen Einfluß des Morphins auf die Wärmebildung dartun, habe ich aber in der Literatur keine sicheren Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Wärmeabgabe durch das Gift finden können. Ich nehme also an, daß auch

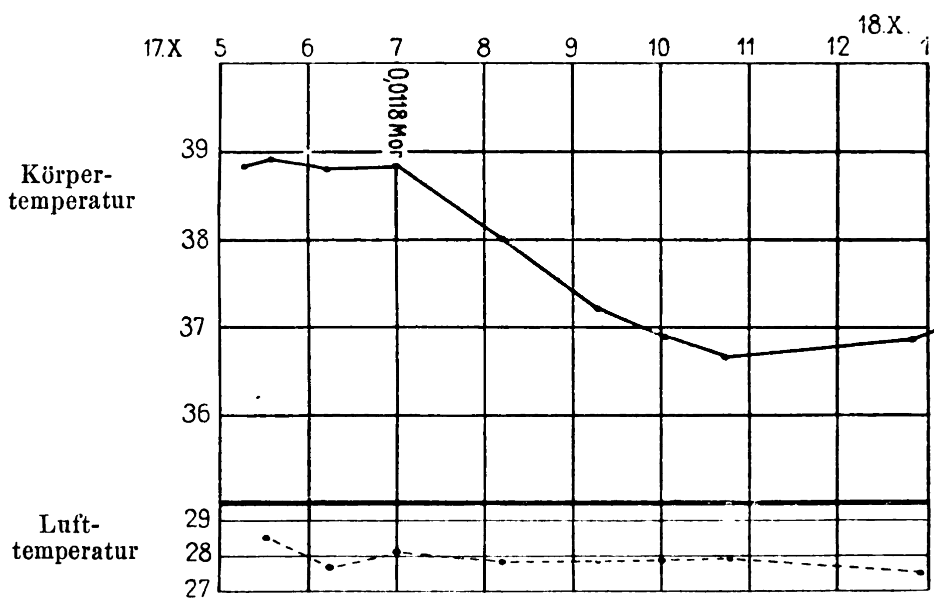


Fig. 4. Wirkung von 0,018 Morphin auf ein Tier mit durchtrenntem Hirnstamm.

hier der Veränderung der Körpertemperatur eine Veränderung der Wärmebildung entspricht.

Wir schließen aus den Versuchen, daß **Morphin die Verbrennungen im Organismus auch unabhängig von den zentralen Wärmeregulationsapparaten herabsetzt. Bei gelähmten Tieren ist diese Herabsetzung sehr gering.** Sie läßt sich also **durch den Einfluß auf die Muskelinnervation, speziell auch die Atemmuskulatur** — wie übrigens seit langem von vielen Seiten angenommen wurde — **erklären.**

Wir haben noch die Frage zu erörtern, ob und inwieweit die Annahme von einer besonderen Einwirkung des Morphins auf die Wärmeregulationszentren durch unsere Befunde berührt wird. Die Annahme stützt sich vor allem auf Versuche von Gottlieb[1]). Kaninchen von 1,75 bis 1,9 kg

1) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmokol. Bd. 26, 1890.

Gewicht bekamen während der Temperatursteigerung nach dem Wärmestich 10 bis 20 mg Morphin und reagierten darauf mit einem vorübergehenden Temperaturabfall von 1,0 bis 1,5°. Von dem Autor und auch von Schmiedeberg[1]) wird betont, daß solche Dosen die Kaninchen nicht narkotisieren. Da andererseits ein direkter Einfluß des Morphins auf die Stätten des Stoffwechsels auszuschließen ist, liegt die Annahme einer Lähmung und Beruhigung der durch den Gehirnstich gereizten Nervengebiete, wie sie etwa das Antipyrin bewirkt, sehr nahe. Bei dem starken Einfluß, den das Morphin auf die Körpertemperatur meiner Tiere nach der Ausschaltung der der Wärmeregulation vorstehenden Hirnteile in ebenso kleinen und noch kleineren Dosen ausübte, ist es mir zweifelhaft geworden, ob die Wirkung auf die Temperatur der Kaninchen nach dem Wärmestich wirklich mit Recht mit derjenigen des Antipyrins verglichen wird. Ist doch die Größe des Temperaturabfalles, der in den erwähnten Versuchen während der Wärmestichhyperthermie erzielt wurde, sogar etwas kleiner als derjenige, den ich regelmäßig bei meinen Tieren ohne Wärmeregulationszentrum beobachtete.

Kaninchen 53 z. B. hatte, wie schon erwähnt, auf eine Dosis von 11 bis 12 mg pro Kilo, entsprechend also den größeren von Gottlieb angewandten Dosen, einen Abfall von 2,2°, das Tier 27 auf nur 2,7 mg, auf eine Dosis also, die nur halb so groß ist, wie die kleinste von Gottlieb in seinen Wärmestichversuchen applizierte, einen Abfall von 0,95°.

Es ist natürlich auch Gottlieb nicht entgangen, daß die von ihm gegebenen kleinen Morphindosen das ganze Tier deutlich beeinflussen und er hat die Möglichkeit einer Beeinflussung der Wärmebildung auch in Betracht gezogen. Ich möchte aber mehr Gewicht darauf legen, wie stark der Einfluß dieser Dosen von 0.01 bis 0,02 regelmäßig auch auf andere Funktionen des Nervensystems unserer Versuchstiere ist. Selbst auf die um ein mehrfaches niedrigere Dosis von einem Milligramm pro Kilo Tier hat Impens[2]) eine sehr deutliche Abnahme der Frequenz und des Volumens der Atmung nachgewiesen, und ich kann bestätigen, daß auf Dosen von 2 bis 3 mg pro Kilo sowohl bei operierten als bei normalen Tieren eine Verlangsamung der Atmung so gut wie ausnahmslos besteht. Der Muskeltonus ist schon bei so kleinen Dosen fast immer, bei etwas größeren, wie sie Gottlieb angewandt hat, aber ausnahmslos am ganzen Körper deutlich herabgesetzt. Die Tiere sträubten sich gegen die Temperaturmessung fast immer erheblich weniger, manche sind deutlich schläfrig. Es besteht also jedenfalls auch bei diesen kleinen Dosen die Möglichkeit, daß tiefer liegende und nicht durch den Wärmestich unmittelbar erregte Nervengebiete in ihrer Funktion so verändert werden, daß sie den Wärmehaushalt beeinflussen. Es scheint mir also, daß, solange kalorimetrische Versuche die Frage, worauf die Wirkung des Morphins auf die Wärmestichhyperthermie des Kaninchens beruht, nicht endgültig entschieden haben, die Annahme einer durch Vermittlung niedrigerer Nervenzentren bewirkten Abnahme der Wärmebildung mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, als ein der Antipyrinwirkung entsprechender Vorgang.

1) a. a. O. S. 267.

2) Über die Wirkung des Morphins und seiner Derivate auf die Atmung. Pflügers Arch. Bd. 78, 1899.

Daß in hohen Dosen von 30 bis 50 mg (bei Tieren von etwa 2 kg Gewicht) die zentrale Wärmeregulation durch Morphin gestört werden kann, ist durch den Nachweis, daß so vergiftete Tiere sich bei hohen Lufttemperaturen leichter überhitzen als normale, durch Gottlieb[1]) mittels einer sehr sinnreichen Versuchsanordnung einwandfrei festgestellt. Nicht narkotische Dosen hatten aber eine solche Wirkung nicht, so daß eine besonders große Empfindlichkeit des zentralen Wärmeregulationsapparates gegen das Morphin aus diesen Versuchen nicht hervorgeht.

Zusammenfassung.

Bei Kaninchen, die nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation in gleichmäßiger Temperatur gehalten werden, sind die auf toxische Einwirkungen stattfindenden Temperaturschwankungen ein direkter Ausdruck der Schwankungen der Wärmebildung, respektive des Energieumsatzes.

Natrium salicylicum ruft auch in kleineren Gaben regelmäßig eine erhebliche Steigerung der Wärmebildung hervor und zwar unabhängig von einer etwa auftretenden motorischen Erregung.

Antipyrin bringt bei gelähmten Tieren keine Veränderung des Energieumsatzes hervor, bei nicht gelähmten dagegen meistens eine geringe Steigerung, welche durch die motorische Unruhe der Tiere genügend erklärt wird.

Auf Chinin in mittleren Dosen findet in allen Versuchen eine Abnahme der Wärmebildung statt. Bei höheren Dosen wird diese Abnahme oft durch die Folgen der motorischen Erregung auf den Stoffumsatz verdeckt.

Morphin setzt schon in kleinsten Dosen die Wärmebildung herab. Da diese Wirkung bei gelähmten Tieren viel geringer ausfällt, ist sie wahrscheinlich eine Folge der Herabsetzung der Motilität.

1) a. a. O.

III.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg.
Direktor: Prof. Dr. Krehl.

Über die Wirkung des Strophantins auf den Sauerstoffverbrauch des Froschherzens.

Von
Gertrud Gottschalk.

Allgemein wird die digitalisartige Wirkung am Herzen als eine Wirkung auf den mechanischen Teil der Herzfunktion betrachtet. Die Frage ist aber berechtigt, ob sich unter dem Einfluß z. B. des Strophantins auch Wirkungen auf den Herzstoffwechsel nachweisen lassen. Solche Wirkungen sind in verschiedener Weise denkbar, und wir müssen hier zwei Arten der Einwirkung grundsätzlich trennen, eine indirekte und eine direkte. Wenn man die mechanischen Funktionen des Herzens variiert, z. B. durch Frequenzänderung oder Belastungsänderung, so erfolgt damit und davon abhängig stets auch eine Änderung des Sauerstoffverbrauches. Derartige Änderungen der Oxydationen können wir indirekte, mechanisch bedingte, nennen. Ihre Gesetze sind uns zum Teil bekannt. Es gibt aber auch einen andern Ursprung von Einwirkungen auf den Stoffwechsel. Wenn wir z. B. ein Herz mit kleinen Mengen von Cyanid vergiften, so erhalten wir zunächst ohne Änderung der mechanischen Funktion eine Oxydationsabnahme, die wir als direkt verursacht bezeichnen (Hemmung des Oxydationsfermentes).

Die Frage wäre demnach, ob sich beim Strophantin nur solche indirekten, oder auch direkte Wirkungen auf den Herzstoffwechsel nachweisen lassen. Da das Strophantin die Dynamik des Herzschlags wesentlich verändert, so sind indirekte, mechanisch bedingte Wirkungen ohne weiteres zu erwarten. Von erheblicherem Interesse aber ist es, ob sich Änderungen des Sauerstoffverbrauches finden lassen, die sich aus der veränderten Dynamik nicht ohne weiteres

verstehen lassen, ob also ein unmittelbarer Einfluß auf die Oxydationen nachweisbar ist.

Ferner wird ganz allgemein zu fragen sein, ob sich durch Strophantin Steigerung oder Hemmung des Stoffwechsels oder beides erzielen lassen. Die Frage, ob Strophantin eine Steigerung der Herzarbeit bewirkt, ist in dieser Allgemeinheit zu vieldeutig, um mit einem Satz beantwortet werden zu können, und sie ist heute aus der Literatur nur für einzelne Spezialfälle mit mehr oder weniger großer Sicherheit zu beantworten. Die Schwierigkeit dieses Problems liegt u. a. darin, daß wir diejenigen mechanischen Bedingungen, unter denen die maximale Arbeit geleistet wird, bei denen also die Arbeitsfähigkeit des Herzens auch wirklich voll ausgenutzt und in äußerer Arbeit manifest wird, nicht einmal für das normale Herz ausreichend kennen, geschweige denn für das durch Strophantin beeinflußte Herz. Hier, glauben wir, kann die Messung des Sauerstoffverbrauches bis zu einem gewissen Grade einsetzen. Fänden wir unter sonst vergleichbaren mechanischen Bedingungen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches, so gewännen wir wenigstens eine Stütze für die Hypothese, daß die Arbeitsfähigkeit durch Strophantin steigt. Fänden wir unter vergleichbaren Umständen dagegen keine Beschleunigung der Oxydationen, so wäre die Annahme wahrscheinlicher, daß alle diejenigen Zunahmen der mechanischen Funktionen, die gelegentlich beobachtet wurden, auf indirekte Weise und nicht durch unmittelbare Steigerung der Zellfunktionen zustande kommen, d. h. es würde sich dann lediglich um eine bessere Ausnutzung der an sich gleich gebliebenen Arbeitsfähigkeit handeln, wie sie ja schon von Schmiedeberg, Gottlieb u. a. angenommen wurde.

Es wäre auch drittens denkbar, daß bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch die maximale Arbeit des Herzens zunimmt, daß sich dabei also der energetische Nutzeffekt durch Strophantin erhöht. Diese Möglichkeit ist theoretisch unwahrscheinlich und wäre auch schwer zu beweisen. Weder die sogleich zu besprechenden Versuche Rohdes noch unsere eigenen machen sie wahrscheinlich.

Um aber festzustellen, was man unter vergleichbaren mechanischen Bedingungen der Herztätigkeit zu verstehen habe, muß an einige Einzelheiten der Dynamik des Froschherzens erinnert werden. Wir legen dieser Betrachtung zugrunde die Arbeiten von O. Frank[1]) und W. Straub[2]). Nach ihnen haben wir anzunehmen, daß die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels im Beginne der Wirkung unver-

1) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München 1897.
2) W. Straub, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Band 1, S. 489, 1905.

ändert, vor allem nicht erhöht, im späteren Stadium der Vergiftung aber, beim Eintritt der »Schrumpfung« oder »Kontraktur« vermindert ist: bei gleichem Druck faßt das Herz jetzt ein kleineres Volum. Am schlagenden Herzen dagegen ist unter gewissen Bedingungen die diastolische Füllung des Strophantinherzens eine stärkere als die des normalen Herzens, und dementsprechend können hier die Schlagvolumina bei isotonischer Kontraktion zunehmen. Dieser Fall tritt ein erstens bei niedrigem Füllungsdruck (Anfangsdruck) und zweitens bei langsamer Frequenz, also besonders nach Rhythmushalbierung. Die größere Füllung ist aber hier wahrscheinlich lediglich die Folge der langdauernden Diastole, nicht die Folge einer größeren Dehnbarkeit. Die bei der Kontraktion entwickelte Kraft (isometrische Maxima) nimmt nach Straub im Beginn der Wirkung etwas zu, aber bei gleichzeitiger Abnahme der diastolischen Füllungen. Frank, der wohl nur etwas spätere Stadien beobachtete, hält die Kurve der isometrischen Maxima für im großen und ganzen unverändert. Im späteren Vergiftungsbild dominiert das Unvermögen des Herzens, sich wieder auszudehnen. Ob man die Frequenz auch stark verlangsamt — immer weniger vermag es in der Diastole zu seinem normalen Volum zurückzukehren, und so müssen auch die Schlagvolumina immer kleiner werden, obschon sich das Herz noch immer nahezu ebenso vollständig zu entleeren vermag wie im unvergifteten Zustande. Diese Art der Herztätigkeit bei iso- oder auxotonischer Kontraktion ist sehr ähnlich und vergleichbar dem Zustande eines normalen, aber sehr schnell schlagenden Herzens. Wie bei der hochgradigen Strophantinvergiftung der veränderte Elastizitätszustand die vollständige diastolische Wiederausdehnung hindert, so auch hat das schnell schlagende Herz in der Diastole gleichsam keine Zeit sich völlig wieder auszudehnen. Diese Ähnlichkeit des geschrumpften Herzens mit dem schnell schlagenden wird uns noch beschäftigen.

Zusammenfassend kommt Frank zu der Ansicht, daß durch Digitalis eine Erhöhung der Arbeit beziehungsweise des Effektes (Arbeit pro Zeiteinheit) nur bei den niedrigeren Anfangsdrucken zugegeben werden kann.

Die Erklärung dieser Tatsachen glaubt Frank nicht in einer erhöhten Leistungsfähigkeit suchen zu dürfen, weil sie sich vollkommen aus der Dynamik des normalen Herzens herleiten lassen: Unseres Erachtens ist also der experimentelle Beweis einer primären Steigerung der Arbeitsfähigkeit, wenigsten am Kaltblüterherzen, nicht erbracht. Die Zunahme der isometrischen Maxima ist übrigens auch am Warmblüterherzen um so kleiner gefunden worden, je besser

die Methode und je normaler die Herzen waren. Die von Frank gefundene Erhöhung des Effektes bei niedrigen Anfangsdrucken erklärt sich aus der vollständigeren Füllung in der Diastole, nicht aus einem größeren Vermögen zur Zusammenziehung. Gründe, eine primäre Steigerung des Energieverbrauches durch Strophantin von vornherein anzunehmen, gibt das Studium der Dynamik des Froschherzens also nicht an die Hand. Indirekt kann eine solche durch Frequenzsteigerungen (wie am isolierten Warmblüterherzen) und ferner durch bessere diastolische Füllung hervorgebracht werden.

Wie steht es nun mit dem Stoffwechsel? Hier sind bisher Versuche von Rohde und Ogawa[1]) bekannt, welche am Katzenherzen angestellt sind. Sie fanden eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches auf Strophantin; in den drei von ihnen mitgeteilten Versuchen mit isometrischen Kontraktionen betrug die Zunahme 6,5 %, 24 % und 14 %. Dabei nahm aber die Pulszahl zu, und ferner fand auch schon in den der Vergiftung vorangehenden Normalperioden ein Anstieg des Sauerstoffverbrauches statt. Rohde und Ogawa nehmen danach eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches durch Strophantin an, legen aber größeres Gewicht darauf, daß das Produkt (Pulszahl × Pulsdruck) und der Sauerstoffverbrauch ein paralleles Steigen erkennen lassen. Es ist wahrscheinlich, daß in den Versuchen von Rohde und Ogawa die Zunahme der Pulsfrequenz eine mindestens teilweise Erklärung für die Oxydationssteigerung abgibt; doch ist diese auch ohne Frequenzsteigerung beobachtet worden.

Entsprechend den vorstehenden Überlegungen haben wir bei unsern Strophantinversuchen diejenigen Momente möglichst ausgeschaltet, welche indirekt den Stoffwechsel beeinflussen konnten. Daher haben wir

1. während des ganzen Versuches konstante Schlagfrequenz hergestellt (mit Hilfe künstlicher Schlagfolge).

2. den Anfangsdruck verhältnismäßig hoch eingestellt (etwa 8 mm Hg). Selbstverständlich wurde der Druck in sämtlichen Versuchsperioden konstant gehalten[2]).

3. die Schlagfrequenz verhältnismäßig langsam gewählt.

Punkt 2 und 3 bewirkten, daß die diastolische Füllung unter allen Umständen optimal war, zwischen je zwei Kontraktionskurven lag stets ein horizontales Stück. Damit sind also diejenigen Momente eliminiert, welche nach Franks Feststellungen eine Ver-

1) Rohde u. Ogawa, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 69, S. 200, 1912.

2) Während Rohde und Ogawa also bei konstantem Volum arbeiten, arbeiteten wir in den verschiedenen Versuchsstadien bei konstantem Druck.

mehrung der Arbeit infolge veränderter Dynamik hervorbringen können und vergleichbare Verhältnisse in Normal- und Vergiftungsperiode hergestellt. Wir haben übrigens, soweit unsere Methodik (auxotonische Kontraktionen) dazu Gelegenheit bot, alle Angaben Franks und Straubs bestätigt gefunden. Niemals nahm die Dehnbarkeit des erschlafften Herzens zu, wir haben ferner nie gesehen, daß die Arbeit, die am Quecksilbermanometer geleistet wird, unter diesen Versuchsbedingungen zugenommen hätte. Dies konnte in einem Teil der Versuche auch nicht erwartet werden, nämlich dort, wo die Entleerung schon in der Norm vollständig war. Bei gesteigerter Arbeitsfähigkeit durfte man aber hier eine Anschlagszuckung und zugleich eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs erwarten. Mit Beginn der Kontraktur oder kurz vor- oder nachher wurde nicht nur die Wiederausdehnung sondern auch die Zusammenziehung unvollständig.

Die Versuchsmethodik ist im übrigen früher genau beschrieben worden[1]) und braucht nicht wiederholt zu werden. Wir benutzten stets das kristallinische g-Strophantin Thoms. Die zur Durchspülung in einer Periode verwandte Blutmenge beträgt 5 ccm. Wie früher wurde auch hier nicht Blut, sondern eine Suspension von zweimal gewaschenen Rindererythrocyten in froschisotonischer Ringerlösung benutzt (ein Teil Erythrocyten auf zwei Teile Ringer). Spuren von Serum dürften immer nachbleiben.

Es ist uns aufgefallen, daß Strophantin in dieser Lösung etwas stärker wirkt wie in Ringerlösung, eine Tatsache, die auch in unterdessen von Oppenheimer[2]) publizierten Versuchen mit Blut hervortritt. Wir haben vermutungsweise angenommen, daß dies darauf beruhe, daß Strophantin sich in Erythrocyten nicht löst, oder nicht erheblich adsorbiert wird. Das Erythrocytenvolum kommt daher für die Verteilung des Strophantins nicht in Betracht, dessen Konzentration muß vielmehr auf den Gehalt an Ringerlösung bzw. Serum allein berechnet werden. Diese Annahme würde vielleicht auch den auffallenden Befund Oppenheimers erklären, daß Blut auf die Wirkungszeit der Digitalisglykoside nicht ebenso stark verzögernd wirkt wie Serum: die Anwesenheit von Erythrocyten drückt die wahre Konzentration in die Höhe und wirkt daher dem abschwächenden Einfluß des Serums entgegen. Die in unseren Tabellen angegebenen Zahlen »% Strophantin« berücksichtigen diese Verhältnisse nicht, sondern gelten für das Gesamtvolum der Suspension.

Der an der Atrioventrikulargrenze an die Kanüle gebundene Ventrikel wird mit Induktionsschlägen 18—30mal in der Minute gereizt und überträgt seine Bewegung in der a. a. O. geschilderten Weise

1) Weizsäcker, Pflügers Archiv Bd. 147, S. 144, 1912.

2) Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 134, 1913.

auf ein einschenkeliges Hg-Manometer[1]). Überwiegend kamen ungarische Eskulenten zur Verwendung.

Die Arbeit ist auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. Weizsäcker durchgeführt worden.

Resultate.

In der Tabelle 1 sind Versuche zusammengestellt, in denen die Strophantinkonzentration so niedrig war, daß dynamische Veränderungen der Kontraktionen nicht oder so gut wie nicht bemerkbar waren. Die Kontraktionskurven blieben während des gazen Versuches gleich hoch. Da die Dosen etwas kleiner waren als die, welche die

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Periode	Zeit in Min.	Zahl der Kontraktionen	Strophantinkonzentration in %	O_2 in mm-Ablesung	O^2 in ccm	O_2 in % der Norm	Herzgewicht in mg	Temperatur in Grad
9	Normal . .	20	700	—	28	0,0658	—	102	17
	Vergiftung	20	700	0,0001	27,5	0,0647	98	102	17
10	Normal . .	20,5	700	—	24	0,0562	—	195	17
	Vergiftung	20,5	700	0,00013	24	0,0562	100	195	17
26	Normal . .	44	800	—	40	0,0941	—	135	17
	Vergiftung	44	800	0,00005	37	0,0869	92,5	135	17
27	Normal . .	18	500	—	26	0,0611	—	155	17
	Vergiftung	18	500	0,00005	25	0,0589	96	155	17

Arbeit schon herabsetzen, konnte man hier einen etwa bestehenden, den Stoffwechsel steigernden Effekt am ehesten erwarten. Der Stoffwechsel zeigte sich aber in allen vier Versuchen völlig unbeeinflußt. (Der O_2-Verbrauch ist auch in mm-Ablesung angegeben; der Ablesungsfehler beträgt höchstens 3 mm, der mittlere Fehler weniger.) Eine Steigerung des Stoffwechsels durch Strophantin ist in diesen Versuchen nicht nachweisbar.

Um dem Einwand zu begegnen, daß der Versuch nicht lange genug ausgedehnt worden sei, sind in der folgenden, mit etwas größeren Dosen angestellten Versuchsreihe die späteren Vergiftungs-

1) Versuche mit dem isometrischen Verfahren und während des ganzen Versuches konstantem Volum blieben unbefriedigend, weil dauernd isometrische Tätigkeit zu Überdehnung und Schädigung des Muskels, häufig auch zu Undichtigkeit führte.

stadien, in denen die Herzarbeit schon abnimmt, mit einbezogen worden. Die Versuche wurden zum Teil bis zum völligen systolischen Stillstand ausgedehnt. Hier ergab sich, daß in dem Maße, in dem die Kontraktur zu- und die äußere Herzarbeit abnahm, auch der Sauerstoffverbrauch abnahm. (Tabelle 2.) Wo die Versuchsperioden ungleich lang sind, ist der O_2-Verbrauch auf die Zeiteinheit berechnet worden und auf Grund der so gewonnenen

Tabelle 2.

Versuchs-Nr.	Periode	Zeit in Min.	Zahl der Kontraktionen	Strophantinkonzentration in %	O_2 in mm-Ablesung	O_2 in ccm	O_2 in % der Norm	Herzgewicht in mg	Temperatur in Grad
4	Normal . .	46	1200	—	35	0,0822	—	120	17,5
	Vergiftung	29	800	0,0002	21	0,0493	88	120	17,5
2	Normal . .	30,5	800	—	38	0,0891	—	166	17
	Vergiftung	30,5	800	0,0003	32	0,0751	84	166	17
7	Normal . .	20	700	—	30	0,0703	—	245	18
	Vergiftung	20	700	0,0004	14	0,0229	47	245	18
8	Normal . .	16	500	—	23	0,0541	—	263	17
	Vergiftung	16	500	0,0005	18	0,0422	78	263	17
20	Normal . .	38	1000	—	45	0,1029	—	112	17
	Vergiftung	26	700	0,0006	22	0,0518	66,6	112	17
16	Normal . .	15	500	—	59	0,1445	—	132	16
	Vergiftung	22,5	800	0,0008	29	0,0681	31	132	16
23	Normal . .	35	600	—	20	0,0470	—	100	17
	Vergiftung	35	600	0,0008	15	0,0353	75	100	17

Zahlen ermittelt, wieviel % der Norm in der Vergiftungsperiode verbraucht wurden.

In Tabelle 3 sind Versuche zusammengestellt, in denen die Vergiftungsperiode noch eingehender verfolgt und in mehrere Einzelperioden zerlegt wurde. Zwischen je zwei Perioden liegen 3—5 Minuten zur Entnahme und Erneuerung der Durchspülungsflüssigkeit. Diese Versuche zeigen in Übereinstimmung mit Tabelle 1, daß in der Latenzzeit, d. h. solange gröbere Änderungen des mechanischen Verhaltens nicht bemerkbar sind, der O_2-Verbrauch keine Änderung zeigt[1]. In den späteren Vergiftungsperioden fällt der O_2-Verbrauch

1) Nur in Versuch 22 ist der Sauerstoffverbrauch auch schon in der Latenzzeit deutlich vermindert.

Tabelle 3.

Versuchs-Nr.	Periode	Zeit in Min.	Zahl der Kontraktionen	Strophantinkonzentration in %	O_2 in mm-Ablesung	O_2 in ccm	O_2 in % der Norm	Herzgewicht in mg	Temperatur in Grad
18	Normal . .	21	500	—	37	0,0869	—	137	16
	Latenz . . .	14	350	0,0008	25	0,0589	96	137	16
	Vergiftung	30	800	0,0008	35	0,0822	55	137	16
19	Normal . .	20,5	500	—	19	0,0447	—	112	17
	Latenz . . .	20,5	500	0,0008	18	0,0422	95	112	17
	I. Vergiftg.	21	500	0,0008	16,4	0,0384	87	112	17
	II. »	40,5	1000	0,0008	14	0,0229	37	112	17
22	Normal . .	58	1000	—	60	0,1411	—	125	16
	Latenz . . .	58	1000	0,0006	46	0,1038	77	125	16
	Vergiftung	58	1000	0,0006	33	0,0776	55	125	16
24	Normal . .	30	500	—	25	0,0589	—	95	17
	Latenz . . .	30	500	0,0001	23	0,0541	92	95	17
	I. Vergiftg.	30	500	0,0001	20	0,0470	80	95	17
	II. »	30	500	0,0001	9	0,0211	36	95	17

auf 50—30% der Norm ab. Den besten Überblick gewährt auch hier der drittletzte Stab.

Quantitative Beziehungen zwischen Abnahme der mechanischen Leistung und Abnahme der Oxydation vermögen wir nicht anzugeben. Der Grund dafür wurde oben angedeutet: die Aufstellung solcher Beziehungen setzt voraus, daß maximale Arbeit geleistet und gemessen wird. Dazu fehlen aber heute noch alle Voraussetzungen, besonders für ein durch Strophantin verändertes Herz. Nur verhältnismäßig rohe Vergleiche sind möglich, und diese lehren, daß in einem Stadium, in dem die Herzarbeit schon sehr klein gegen die Norm ist, der Sauerstoffverbrauch noch immer 30—40% der Norm beträgt. Dies zeigt eine Zusammenstellung der Abnahme der Kontraktionsarbeit[1]) mit der Abnahme des O_2-Verbrauchs in den Versuchen Nr. 19 und 24, in welchen die Arbeit am stärksten

Vergiftungsperiode.

Nr.	Arbeit in % der Norm	O_2-Verbrauch in % der Norm
19	6 %	37 %
24	2 %	36 %

1) Berechnungsweise s. Weizsäcker, a. a. O.

vermindert war. Immerhin zeigten die Herzen noch regelmäßige Kontraktionen. Dies macht also wahrscheinlich, daß in diesem Stadium der Sauerstoffverbrauch verhältnismäßig hoch gegen die Arbeitsleistung war.

Rohde sah am Warmblüterherzen während des ganzen Versuches nur Zunahme und im systolischen Stillstand Hochbleiben der O_2-Konsumtion. Er führt diesen Befund an zugunsten der Theorie, daß man in der systolischen Kontraktur einen aktiven Vorgang zu erblicken habe. Wir glauben, daß man seine Beobachtung auch anders deuten kann, und daß man unsere Versuche nicht für diese Theorie anführen kann. Es erscheint uns möglich, daß Rohdes hohe Werte auf einer dauernden, aber völlig unkoordinierten Erregung der Muskelfasern beruhen, die neben dem Schrumpfungsprozeß einhergeht und die hohen Oxydationen erklärt. Dafür spricht das starke Hervortreten des Flimmerns in dem Vergiftungsbild des Warmblüters, das wir in unsern Versuchen nie zu sehen bekamen trotz schon völliger Kontraktur.

Wir haben gelegentlich das im systolischen Stillstand befindliche Herz rhythmisch passiv gedehnt und so durchspült. Das Herz reagiert darauf mit starkem Flimmern. In diesem Fall haben auch wir einen zwar die Norm nicht erreichenden, aber doch 68% der Norm betragenden Sauerstoffverbrauch erhalten. Der in den Versuchen Nr. 19 und 24 trotz fast fehlender Arbeit fortbestehende O_2-Verbrauch von 30% der Norm aber erklärt sich wohl zwanglos teils aus dem Ruheverbrauch, der etwa 5—10% des Arbeitsverbrauches beträgt, teils aus den immerhin noch weitergehenden kleinen Kontraktionen. Weizsäcker[1]) hat gefunden, daß auch bei äußerst geringen Belastungen, bei denen die Arbeit auf etwa 10% ihres sonstigen Wertes herabgesetzt war, die Oxydationen immer noch etwa 50% und mehr ihres Wertes bei hoher Belastung betrugen. Ferner fand er bei hohen Frequenzen und Extrasystolen den auf die Einzelkontraktion entfallenden O_2-Verbrauch immer relativ hoch, wenn die Arbeit der Einzelkontraktion schon sehr klein wurde. Das, was diesen Versuchen und meinen Strophantinversuchen gemeinsam ist, ist die unvollständige diastolische Ausdehnung. Für die Kontraktur als solche einen besonderen Energieumsatz anzunehmen, liegt also nach unsern Versuchen kein Grund vor. Die Höhe des in der Strophantinvergiftung gefundenen O_2-Verbrauches ist mit anderen, am normalen Herzen gefundenen Beziehungen zwischen Arbeit und Gaswechsels ohne

1) Weizsäcker, Pflügers Arch. Bd. 148, S. 535, 1912.

weiteres erklärbar. Daß im systolischen Stillstand eine gewisse Kontraktilität erhalten sein kann, hat Schmiedeberg ja von jeher betont.

Wir fassen unsere bisherigen Ergebnisse daher dahin zusammen, daß die Strophantinwirkung auf die Oxydationen des Froschherzens in keinem Stadium im Sinne der Steigerung, sondern, wenn überhaupt, im Sinne der Hemmung stattfindet. Die Abnahmen der Oxydationen lassen sich befriedigend als indirekte, durch die Abnahme der mechanischen Funktionen bedingte erklären. Sie sind in dieser Beziehung vergleichbar solchen Abnahmen, welche wir an normalen Herzen durch bloße Änderung der mechanischen Bedingungen hervorrufen können. Dafür, daß die Strophantinkontraktur ein der Kontraktion oder dem Tetanus vergleichbarer, mit hohem Stoffwechselverbundener Vorgang sei, haben sich in unseren Versuchen keine Anhaltspunkte gefunden. Eine direkte Vergiftung der oxydativen Prozesse (des Oxydationsfermentes) durch Strophantin anzunehmen, liegt kein Grund vor.

Für das Verständnis der klinisch zu beobachtenden Wirkungen muß das Ergebnis nnserer Untersuchungen unbefriedigend scheinen. Die Absicht der vorliegenden Arbeit war jedoch, die Elementarwirkung auf die normale Herzmuskelzelle zu ermitteln, nach möglichster Ausschaltung von Nervensystem, Frequenz, Gefäßsystem, Vorhofstätigkeit, spezifische Muskelschädigung; lauter Faktoren, deren Verhalten gerade im Gesamtorganismus ausschlaggebend oder doch unentbehrlich für die therapeutische, also wahrscheinlich funktionsteigernde Wirkung sein dürften. Um das Zusammenspiel dieser zahlreichen Einflüsse zu verstehen, wird man immer wieder auf das Experiment am Gesamtorganismus zurückgreifen müssen.

Die Elementarwirkung des Strophantins auf den Sauerstoffverbrauch der normalen Muskelzelle des Froschherzens müssen wir nach unsern Versuchen nicht als steigernd, sondern nur als hemmend bezeichnen, und zwar erfolgt diese Hemmung wahrscheinlich indirekt, durch Hemmung der mechanischen Funktion.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Über die Wirkung des Stickstoffoxyduls bei hohen Drucken.

Von

Johannes Bock.

(Mit 1 Figur.)

Durch Paul Berts bekannte Untersuchungen wurde mit Sicherheit dargetan, daß das Stickstoffoxydul ein echtes Narkotikum ist, das durch eigene Wirkung — ohne daß gleichzeitiger Sauerstoffmangel eine notwendige Bedingung wäre — eine Anästhesie hervorrufen kann. Paul Bert vermochte in seinem Überdruckapparat bei Tieren und Menschen eine völlige Narkose hervorzurufen, indem er sie bei einem Partialdruck von etwa 760 mm N_2O und einem gleichzeitigen Partialdruck von etwa 200 mm Sauerstoff atmen ließ. Da eine Einatmung einer Mischung von 80 % N_2O und 20 % O_2 bei gewöhnlichem Druck, d. h. bei einem Partialdruck von etwa 600 mm N_2O, keine Narkose bewirkte, muß die niedrigste Grenze der Hervorrufung einer völligen Narkose durch Stickstoffoxydul bei einem Druck von 760 mm in der Atmungsluft oder nach Untersuchungen von Kemp[1]) und anderen Forschern vielleicht etwas niedriger liegen, bei verschiedenen Individuen etwas schwankend. Ein Druck von 760 mm N_2O ist, wie es von der niedrigsten narkotisch wirkenden Gabe zu erwarten ist, bei Vorhandensein von hinreichend Sauerstoff ungefährlich, was Martin[2]) nachwies, indem er an einem Hund bei einem Partialdruck von 760 mm N_2O in einem Überdruckapparat 72 Stunden hindurch die Narkose unterhielt.

---

1) G. Kemp, British medical Journal 1897, II, S. 1480.

2) Cl. Martin, Comptes rendus de l'Acad. Bd. 106, S. 290, 1888.

Während wir also eine Reihe von Untersuchungen über die niedrigste Grenze der Stickstoffoxydulwirkung besitzen, liegen über die Wirkungsbreite des Stickstoffoxyduls oder, mit anderen Worten, über die kleinste tödliche Gabe, den niedrigsten N_2O-Druck, der bei Vorhandensein von Sauerstoff den Tod bewirken kann, nur in geringem Umfang Untersuchungen vor, nämlich nur einige kurze Mitteilungen von Paul Bert. In seiner ersten Arbeit[1]) über die Wirkung von N_2O bei Überdruck berichtet er über zwei an Ratten angestellte Versuche. Bei Vorhandensein von Sauerstoff wurde die eine Ratte einem Druck von 3 Atm., die andere einem Druck von 4 Atm. N_2O unterworfen. Die Tiere wurden nach 15—20 Minuten lebend herausgenommen; ihre Temperatur war etwa 10° gefallen. Ferner enthält Berts letzte Mitteilung[2]) über das Stickstoffoxydul »Faits sur le protoxyde d'azote« folgende Äußerung: Wenn man eine Ratte oder eine Maus oder einen Sperling in einem Kompressionsapparat anbringt, schläft das Tier ein, wenn man 1 Atm. N_2O hinzutut. Bei 2½ Atm. kann das Tier ohne Gefahr über 1 Stunde schlafen, obschon die Temperatur des Tieres auf 32° fällt. Steigert man aber den Druck bis auf 3 Atm., stirbt das Tier im Laufe von 10 Minuten und bei 4 Atm. im Laufe von 3 oder 4 Minuten.

Wie man sieht, setzt Bert in dieser kurzen Mitteilung einen recht weiten Spielraum an zwischen dem N_2O-Druck, der schnell tötend auf die Tiere wirkt, und dem Druck, bei dem sie nach seiner Untersuchung leben konnten. In letzterem Falle wiesen sie einen starken Temperaturabfall auf, und welche Bedeutung dies für die Resistenz der Tiere gehabt hat, läßt sich nicht entscheiden. Versuche an warmblütigen Tieren, deren Temperatur unverändert blieb, liegen nicht vor.

Ich werde im folgenden über eine Reihe von Versuchen berichten, die ich über die Wirkung des Stickstoffoxyduls bei hohen Drucken und den Verlauf der Narkose unter diesen Verhältnissen angestellt habe. Der schnellen Resorption wegen eignet sich dieser Stoff vorzüglich zum Studium der verschiedenen Phasen der universellen Narkose.

Die Resorption des N_2O in der Lunge geht sicherlich mit sehr großer Geschwindigkeit vonstatten, was aus dem kurzen Zeitraume zwischen Anfang der Einatmung und völliger Narkose hervorgeht.

---

1) Paul Bert, Gazette médicale de Paris 1878, S. 108.

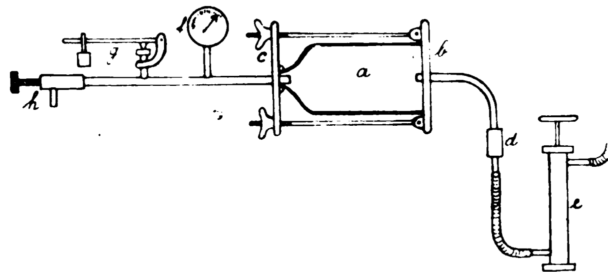
2) Paul Bert, Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 3 Sér., T. II, S. 520, 1885.

Die Untersuchungen der späteren Jahre über die Diffusion der Gase durch die Lunge bieten einen Anhalt dar für die Berechnung der Geschwindigkeit, womit dies Gas resorbiert wird. So haben Bohr[1]) und A. und M. Krogh[2]) an Menschen die Diffusionsgröße des Kohlenoxyds, d. h. die CO-Menge bestimmt, die pro Minute und pro Millimeter Druckdifferenz von der Alveolenluft ins Blut übertritt. Krogh setzt diese Größe beim erwachsenen Mann zu etwa 20 ccm CO an. Da unter gleichen Bedingungen die Diffusionsgröße verschiedener Gase dem Absorptionskoeffizienten der Gase proportional und der Quadratwurzel des spezifischen Gewichtes umgekehrt proportional ist[3]), läßt sich die Diffusionsgröße von N_2O aus der von CO berechnen, und man wird finden, daß pro Minute und Millimeter Druckdifferenz 341 ccm aus der Lungenluft ins Blut übertreten. Die Menge N_2O, die aufgenommen werden kann, ist also dem Druck proportional. Wenn reines N_2O geatmet wird, wird der Druck dieses Gases in der Alveolenluft etwa 700 mm betragen, und Blut, das ohne N_2O zu enthalten in den Lungen eintrifft, wird diese bei diesem Druck mit N_2O gesättigt verlassen. Dasselbe wird selbstverständlich bei noch höheren Drucken der Fall sein. Bohr[4]) fand, daß die Diffusionsgröße des Kohlenoxyds, pro Kilogramm Körpergewicht berechnet, bedeutend größer sei bei Kaninchen als beim Menschen, und es unterliegt wohl kaum einem Zweifel, daß diese Größe und die entsprechende des N_2O bei kleinen Tieren, wie Ratten, pro Kilogramm noch größer sein wird als bei Kaninchen. Da außerdem der Kreislauf bei kleinen Tieren schneller ist als bei größeren, so besteht kein Zweifel darüber, daß bei kleinen Tieren, wie den bei den Versuchen angewendeten, ein Organ wie das Zentralnervensystem, zu dem reichliche Blutzufuhr stattfindet, im Laufe von sehr kurzer Zeit — wahrscheinlich kaum 1 Minute — bei dem in der Alveolenluft herrschenden Druck mit N_2O gesättigt sein wird. Dies wird auch durch die außerordentliche Geschwindigkeit bestätigt, womit sich die Narkose bei hinlänglichem N_2O-Druck entwickelt.

Die folgenden Versuche wurden alle an Ratten ausgeführt, die meist 130—180 g wogen. Es wurde in folgender Weise verfahren: Das Stickstoffoxydul wurde in einem Gasometer aufgesammelt und darauf sorgfältig mit einer kleineren Menge Sauerstoff (meist 8 bis 12 %) gemischt. Die Ratte wurde in einer starken Flasche von

1) Christian Bohr, Zentralblatt f. Physiologie **23**, 374, 1909.
2) A. und M. Krogh, Skandinav. Arch. f. Physiologie **23**, 236, 1910.
3) C. Bohr, Skandinav. Arch. f. Physiologie **22**, 271, 1909.
4) Chr. Bohr, Zentralblatt f. Physiologie **23**, 243, 1909.

etwa 850 ccm (*a*) angebracht, deren Boden abgeschliffen war. Gegen den abgeschliffenen Rand konnte mittels einer Schraubenvorrichtung ein mit einer Kautschukplatte versehenes Bodenstück (*b*) angedrückt werden; dieselbe Vorrichtung drückte, wie die Figur zeigt, gleichzeitig eine auch mit einer Kautschukscheibe versehene Platte *c* fest gegen die Halsmündung der Flasche. Durch das Bodenstück ging eine Röhre, die durch einen starken, mit Ventil (*d*) versehenen



Figur 1.

Schlauch mit einer kräftigen Druckpumpe *e* verbunden war, die wiederum mit dem Spirometer in Verbindung stand. Durch die Platte *c* ging eine andere Röhre, die mit Manometer (*f*) und Ventil (*g*) sowie mit einer feinen Schraube *h* versehen war, mit der man bei Überdruck in der Flasche die Geschwindigkeit, womit die Luft ausströmte, regulieren konnte.

Nachdem die Ratte im Behälter *a* angebracht worden war, wurde dieser mittels der Platten *b* und *c* geschlossen und der ganze Apparat fest zusammengeschraubt. Darauf wurde atmosphärische Luft in den Behälter gepumpt, bis der erwünschte Druck erreicht war. Die Ratte verbrachte nun etwa 10 Minuten hier bei fortwährender Luftdurchpumpung; darauf wurde im Laufe von etwa 1 Minute eine bedeutende Menge, 12—18 l, der Stickstoffoxydulmischung hindurchgepumpt, so daß die Luft aus dem Behälter herausgetrieben und durch dies Gasgemisch ersetzt wurde. Der Druck im Behälter wurde mittels des Ventils oder der Regulationsschraube unverändert gehalten. Die Luft im Behälter wurde während des weiteren Verlaufes des Versuches fortwährend durch Durchpumpen erneuert, so daß die ausgeatmete Kohlensäure immer entfernt wurde. Es wurde eine Probe der Luft aufgesammelt, die den Behälter passiert hatte, in dem das Tier sich befand, oder, was in den ersten Versuchen der

Fall war, die Probe wurde aufgesammelt, bevor das Stickstoffoxydulgemisch in den Behälter eintrat. Die Probe wurde nach Krogh und Lindhard[1]) analysiert, indem Kohlensäure und Sauerstoff durch Absorption und das Stickstoffoxydul darauf durch langsame Verbrennung mit Wasserstoff in einem Gasrezipienten mittels eines glühenden Platindrahtes bestimmt wurden. Folgende Versuche wurden bei einer Zimmertemperatur von 20° ausgeführt:

Tabelle 1.

Versuch Nr.	N_2O-Druck in mm	O_2-Druck in mm	Dauer des Versuches in Minuten	
1	2087	173	40	lebt
2	2187	464	30	lebt
3	2208	176	30	lebt
4	2400	184	12	†
5	2492	298	8	†
6	2515	226	18	†
7	2515	226	22	†
8	2613	201	15	†
9	2635	198	8	†
10	2635	198	7½	†
11	2673	567	22	†
12	2723	222	14	†
13	2839	984	14½	†
14	2839	984	15	†
15	2859	285	12	†
16	2859	285	10	†
17	2990	248	10½	†
18	3022	232	10½	†
19	3039	645	7½	†
20	3039	645	10½	†
21	3182	207	15	†
22	3182	207	11½	†
23	3439	264	7	†
24	3819	248	12½	†
25	3819	248	10	†
26	4079	339	8½	†
27	4085	333	12	†

1) A. Krogh und J. Lindhard, Skandinav. Archiv f. Physiologie **27**, 105, 1912.

Ferner wurden folgende zwei Versuche ausgeführt, bei denen der Behälter mit dem Versuchstiere in Wasser einer Temperatur von 16° hinabgesenkt war.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	N_2O-Druck in mm	O_2-Druck in mm	Dauer des Versuches in Minuten		Temperatur nach dem Versuche
28	2392	274	11 1/2	†	36,8°
29	2906	333	8 1/2	†	36,8°

Schließlich wurde folgende Versuchsreihe ausgeführt, bei der der Behälter mit dem Versuchstiere in Wasser einer Temperatur von 33—34° hinabgesenkt war.

Tabelle 3.

Versuch Nr.	N_2O-Druck in mm	O_2-Druck in mm	Dauer des Versuches in Minuten		Temperatur nach dem Versuche
30	2171	278	36	†	37,7°
31	2238	257	63	lebt	38,6°
32	2472	295	8 1/2	†	39,2°
33	2475	296	8 3/4	†	37,8°
34	2789	333	6 1/2	†	39°
35	3113	372	11	†	37,8°
36	3213	368	7 1/2	†	39,2°

Die Dauer des Versuches ist überall von dem Zeitpunkt an gerechnet, wo die Stickstoffoxydulatmung begann, bis zu dem Zeitpunkt, wo die Atmung aufhörte. Die Temperatur der Tiere wurde bei Versuch 28—29 gemessen, wo der Behälter in 16° warmes Wasser hinabgesenkt war; sie war nur einige Grad gefallen[1]). Da die Abkühlung bei diesen Versuchen viel intensiver war als bei den Versuchen bei Zimmertemperatur, kann man davon ausgehen, daß bei den Versuchen kürzerer Dauer, die bei Zimmertemperatur angestellt wurden, die Temperatur der Tiere nur wenig fiel.

Bei einem N_2O-Druck von 2100—2200 mm lebten bei Zimmertemperatur die Tiere von Versuch 1, 2, 3 nach bzw. 40, 30 und 30 Minuten. Bei 33° lebte eine Ratte (Versuch 31 : 2238 mm N_2O) nach 63 Minuten, während eine andere (Versuch 30 : 2171 mm N_2O) nach 36 Minuten

1) Drei normale Ratten hatten, an dem von mir angewandten Thermometer gemessen, die Temperaturen 38°, 38,2°, 38,6°.

starb. Man kann danach den niedrigsten N_2O-Druck, bei dem der Tod bei einer Ratte eintritt, zu 2200 mm ansetzen. Diese Grenze liegt der Grenze (3 Atm. N_2O, d. h. 2280 mm) sehr nahe, bei der die Tiere nach Paul Bert im Laufe von 10 Minuten starben.

Die übrigen Versuche ergaben: Bei 2400—2700 mm N_2O trat der Tod nach $7^1/_2$—22 Minuten ein, bei 2800—3100 mm N_2O nach $6^1/_2$—15 Minuten, bei 3200—3400 mm N_2O nach 7—15 Minuten, bei 3800 mm N_2O nach 7—$12^1/_2$ Minuten und schließlich bei 4085 mm N_2O nach $8^1/_2$—12 Minuten.

Dies ist ein wesentlich anderes Resultat als das von Paul Bert gefundene, indem nach seinen Untersuchungen der Tod bei 4 Atm. N_2O, also bei einem Druck von 3040 mm N_2O, nach 3—4 Minuten eintritt. Bei meinen Versuchen trat, auch bei weit höheren Drucken, der Tod in keinem Falle so schnell ein. Die Ursache dieser Unübereinstimmung läßt sich kaum erkennen, da eine nähere Beschreibung von Berts Versuchen nicht vorliegt. Bei seinen ersten Versuchen waren die Tiere bei gewöhnlichem Druck in atmosphärischer Luft angebracht, und der Druck wurde durch Zufuhr von N_2O gesteigert, während bei meinen Versuchen die Tiere erst einige Zeit beim betreffenden Druck in atmosphärischer Luft verbrachten, worauf diese vom N_2O-Gemisch verdrängt wurde. Möglich ist es, daß dieser Umstand eine Rolle spielt.

Liest man aus den Versuchstabellen die Versuche heraus, die bei fast demselben Druck ausgeführt wurden, ergibt es sich, daß der Zeitpunkt, wo verschiedene Tiere bei demselben N_2O-Druck sterben, sehr verschieden ist. So starben bei den Versuchen 5 und 7 die Tiere bei 2500 mm N_2O bzw. nach 8 und 22 Minuten. Es müssen sich hier also große individuelle Verschiedenheiten geltend machen.

Der Verlauf der Vergiftung bot in allen Fällen ganz dasselbe Bild dar. Die Tiere wurden, wenn sie den hohen N_2O-Drucken ausgesetzt wurden, sofort etwas unruhig, aber nach $^1/_2$—1 Minute trat tiefe Narkose ein, und sie lagen ganz still da. Doch traten sehr häufig auch, wenn die Narkose lange gedauert hatte, mit Unterbrechungen rhythmische, recht kräftige Bewegungen der Unterextremitäten ein. Die Atmung war zu Anfang kräftig und regelmäßig, wurde aber gegen den Tod des Versuchstieres langsam und unregelmäßig. Nachdem die Atmung aufgehört hatte, wurden in einer Reihe der Versuche die Tiere sofort aus dem Apparat herausgenommen und die Brusthöhle geöffnet. Es zeigte sich nun, daß das Herz noch kräftig schlug. Hieraus geht hervor, daß wie bei den

aliphatischen Narkotika das Herz bei großen tödlichen Gaben von Stickstoffoxydul später gelähmt wird als die Atmung, und es besteht kein Zweifel darüber, daß der Tod durch die Lähmung des Atmungszentrums verursacht wird.

Wie erwähnt, muß angenommen werden, daß das Zentralnervensystem sehr schnell die Menge N_2O wird aufgenommen haben, die es überhaupt bei dem betreffenden Druck aufnehmen kann. Dies führt jedoch nicht sofort zum Atmungsstillstand. Der Tod tritt ja zu sehr verschiedener Zeit ein, aber in vielen Versuchen dauert es auch bei hohen N_2O-Drucken 10—12 Minuten, bevor die Atmung aufhörte, z. B. in den Versuchen 24, 26, 27. Dies läßt sich kaum anders erklären, als indem man annimmt, daß der Atmungsstillstand, selbst wenn eine weit größere N_2O-Menge als die den Tod verursachende auf das Atmungszentrum wirkt, doch nicht gleich eintreten wird, sondern erst nachdem das Zentrum einige Zeit — oft eine recht beträchtliche Zeit hindurch — dem Einfluß des Stickstoffoxyduls ausgesetzt war. Daß diese Erklärung richtig ist, geht auch aus einer näheren Betrachtung der Versuche hervor. Wenn das Atmungszentrum sehr schnell gelähmt würde, nachdem die betreffenden Teile des Zentralnervensystems eine hinlängliche N_2O-Menge aufgenommen haben, müßte der Tod bei hohen N_2O-Drucken viel schneller eintreten als bei niedrigen. Die Versuche zeigen aber, daß dies nicht der Fall ist. Bei einigen wenigen Versuchen (8, 19, 20), wo der N_2O-Druck dem kleinsten tödlichen Druck sehr nahe war, starben die Tiere erst nach 18—22 Minuten, also ziemlich spät, aber bei den übrigen Versuchen trat der Tod nicht auffällig schneller ein bei den hohen Drucken als bei den niedrigen. Wir müssen daher annehmen, daß es, auch wenn die betreffenden Teile des Zentralnervensystems eine weit größere N_2O-Menge aufgenommen haben als zur schließlichen Lähmung des Atmungszentrums erforderlich, dennoch notwendig ist, daß dies eine nicht ganz kurze Zeit der Einwirkung des Stickstoffoxyduls ausgesetzt wird, bevor der Atmungsstillstand eintritt; es findet sich sozusagen vor dem Eintritt der Lähmung eine Latenzzeit, die bei kleineren und größeren Gaben nicht sehr verschieden scheint, wohingegen bedeutende individuelle Verschiedenheiten bestehen. Es ist wahrscheinlich, daß sich auch bei anderen Narkoticis ähnliche Verhältnisse geltend machen, woraus sich erklären läßt, daß die Atmung während einer Narkose schlecht werden oder aufhören kann, ohne daß die Konzentration der betreffenden Narkotika in der Atmungsluft gesteigert worden ist.

Wie man sehen wird, schwankt die Sauerstoffspannung recht stark bei den verschiedenen Versuchen, von 173 zu 984 mm. Es ergibt sich, daß dies ohne weitere Bedeutung ist für den Zeitpunkt des Atmungsstillstandes. Auch für die niedrigste Narkosegrenze scheint selbst ein sehr beträchtlicher Sauerstoffdruck ohne Bedeutung für die Wirkung des Stickstoffoxyduls zu sein. Ich habe folgenden Versuch angestellt. Bei einem Überdruck von 193 mm wurde ein 82,9 % N_2O und 15,1 % O_2 enthaltender Luftstrom durch den Apparat geleitet. Der Partialdruck der Gase betrug danach 778 mm N_2O und 142 mm O_2. Die Ratte wurde völlig narkotisiert. Nachdem die Durchleitung etwa 15 Minuten gedauert hatte, wurde der Apparat geschlossen, und es wurde reiner Sauerstoff eingepumpt, bis der Totaldruck 2580 mm ausmachte. Der Partialdruck des Stickstoffoxyduls hat sich also nicht verändert, während der des Sauerstoffs auf 1786 mm stieg. Die Narkose blieb von diesem Eingriff ganz unbeeinflußt. Auch bei der niedrigsten Grenze, bei der N_2O eine Narkose hervorruft, scheinen danach selbst sehr hohe Sauerstoffdrucke keine antagonistische Wirkung zu haben.

Paul Bert führt bei der Besprechung seiner beiden ersten Rattenversuche, die bei einem N_2O-Druck von 3 und 4 Atm. ausgeführt wurden, an, daß die Tiere «décomprimés brusquement» im Laufe einiger Sekunden die Sensibilität wiedergewannen und den Versuch überlebten. Ich habe sogar bei niedrigeren Drucken dies Bild bei schnellem Druckfall nie beobachtet. Läßt man eine Ratte bei Vorhandensein von Sauerstoff 10—30 Minuten bei einem N_2O-Druck von 2000—2200 mm verbringen, wird ja eine sehr tiefe Narkose eintreten. Läßt man dann im Laufe von ½—1 Minute den Druck bis auf Atmosphärendruck fallen und nimmt das Tier heraus, erwacht es fast sofort, reagiert, sitzt aufrecht, bewegt sich ein wenig und kann fast restituiert erscheinen, aber 1—2 Minuten nach der Herausnahme schwillt es plötzlich an, es wird im Laufe von etwa 1 Minute wie ein Ballon aufgebläht, und der Tod tritt sofort ein. Die Sektion ergibt, daß die Bauchhöhle durch Gas ausgespannt ist, und daß Leber, Niere, Herz und die übrigen Organe stark erweitert und voll von Gasbläschen sind. Oft findet man auch in der vorderen Augenkammer Gasbläschen. Der Tod wurde selbstverständlich durch Luftembolie verursacht. Der Versuch zeigt, daß, während es bei schneller Abnahme des Stickstoffoxydulpartialdruckes einige Zeit dauern wird, bevor die absorbierte Gasmenge vom Organismus ausgeschieden wird, das Stickstoffoxydul fast augenblicklich aus dem Zentralnervensystem verschwindet. Da die Absorption mit

ähnlicher Geschwindigkeit vonstatten gehen muß wie die Ausscheidung, ist der Versuch ein Beweis von der Richtigkeit der früher ausgesprochenen Ansicht, daß das Zentralnervensystem bei hohen N_2O-Drucken im Laufe von ganz kurzer Zeit mit Stickstoffoxydul gesättigt sein wird.

Entfernt man dagegen beim obenerwähnten Versuch das Stickstoffoxydul aus dem Behälter, indem man atmosphärische Luft einpumpt, während der Druck unverändert bleibt, und läßt man das Tier einige Minuten im Behälter bleiben, wird es den Versuch überleben, auch wenn man nun den Druck im Behälter schnell auf Atmosphärendruck fallen läßt.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Untersuchungen über den Synergismus von Giften.

III. Die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung der Narkotika.

Von

Hermann Fühner.

(Mit 1 Figur.)

Im Anschluß an meine früheren Untersuchungen[1]) sei hier eine Reihe Bestimmungen der gegenseitigen Löslichkeitsbeeinflussung von Narkoticis wiedergegeben, die ich zum Teil schon vor mehreren Jahren ausgeführt und über deren Resultate ich an anderer Stelle[2]) kurz berichtet habe.

Bei der gleichzeitigen Verwendung mehrerer Arzneistoffe kommen, wie dies in meinen hierhergehörigen Arbeiten wiederholt hervorgehoben wurde, als wirkungssteigernd oder wirkungsvermindernd eine ganze Anzahl Faktoren in Betracht. Sicherlich gehört zu diesen in erster Linie die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung der Substanzen, eine Ansicht, welche auch von G. Woker[3]) vertreten wird. Inwie-

---

1) H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. Münchn. med. Wochenschr. 1911, S. 179. — Untersuchungen über den Synergismus von Giften. I. Die Kombination von Herzgiften (Methylviolett) mit Alkohol und Glyzerin. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 29 (1912). — II. Die Mischhämolyse. Ebenda, Bd. 69, S. 348 (1912).

2) H. Fühner, Über die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung wässeriger Lösungen von Äther, Chloroform, Phenol u. a. Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. 42, S. 887 (1909). — Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsch. med. Wochenschr. 1910, S. 103.

3) G. Woker, Theoretisches über die Mischnarkose. Zeitschr. f. allgemeine Physiologie Bd. 15, S. 49 Anmerkung und S. 68 (1913).

weit eine solche Beeinflussung aber unter den Bedingungen der Arzneiwirkung im Organismus sich Geltung verschaffen kann, wird von Fall zu Fall entschieden werden müssen. Allgemeine Regeln lassen sich dafür nicht aufstellen.

Beispiele von Löslichkeitsbeeinflussungen sind in der physikalisch-chemischen Literatur zahlreich beschrieben. Bekannt ist, daß viele organische Substanzen, wie die Alkohole, durch Zusatz von Elektrolyten zu ihren wässerigen Lösungen »ausgesalzen« werden. Aber auch Nichtelektrolyte besitzen entsprechende Wirkungen: So ist der Äther weniger löslich in einer Zuckerlösung, als in reinem Wasser. Ich fand, daß sich auch viele Narkotika in wässeriger Lösung untereinander im Sinne einer Löslichkeitsverminderung beeinflussen, sich also gegenseitig aus ihren wässerigen Lösungen verdrängen.

In organischen Lösungsmitteln beobachtet man dagegen häufiger eine durch Zusätze bewirkte Löslichkeitserhöhung. Ein sehr auffälliges älteres Beispiel ist das des Phloretins. Diese Substanz löst sich nach der Untersuchung von Schiff[1]) in wasserfreiem Äther nur zu 0,4 %; in Äther mit 1 % Wasser aber zu 5 %. In Wasser selbst ist die Substanz dabei nur zu 0,012 % löslich. Ebenso verhält sich das Jod, welches auch in wasserhaltigem Äther löslicher ist, als in wasserfreiem, trotzdem es in Wasser allein nur minimale Löslichkeit besitzt. Wie der Wasserzusatz wirkt in vielen Fällen ein Zusatz geringer Alkoholmengen. Auch hierbei kann die Löslichkeitserhöhung eine viel weitgehendere sein, als der zugesetzten Alkoholmenge nach vorauszusehen ist. Derartige Verhältnisse fand ich unter den Narkoticis beim Morphin, dessen Löslichkeit (als Base) in Chloroform oder Olivenöl durch Zusatz von Alkohol und anderen indifferenten Narkoticis bedeutend erhöht werden kann, und zwar in diesen organischen Lösungsmitteln viel mehr, als in Wasser bei Zusatz gleicher Alkoholmengen.

Aus dem Gesagten ergibt sich eine Verschiebung der Teilungskoeffizienten für Mischungen von Narkoticis zugunsten der organischen Lösungsmittel: Beim Morphin auf Grund seiner Löslichkeitserhöhung in denselben durch indifferente Narkotika; für letztere selbst auf Grund ihrer gegenseitigen Löslichkeitsverminderung in der wässerigen Phase bei hoher, von vornherein vorhandener Löslichkeit in der organischen Phase.

---

1) H. Schiff zitiert nach V. Rothmund, Löslichkeit und Löslichkeitsbeeinflussung. Leipzig 1907, S. 145.

Die gegenseitige Beeinflussung der Narkotika läßt sich auf verschiedene Weise zeigen: In manchen Fällen wird dieselbe bei Ausscheidung wenig löslicher Produkte aus ihrer wässerigen Lösung direkt sinnfällig; in anderen kann sie an der Veränderung der Oberflächenspannung der Lösungen erkannt werden. Meine Bestimmungen sind im folgenden, nach diesen äußeren Gesichtspunkten angeordnet, wiedergegeben.

I. Sichtbare gegenseitige Verdrängung der Narkotika beim Vermischen starker wässeriger Lösungen.

Die Narkotika beeinflussen sich zumeist derartig, daß sie sich aus wässeriger Lösung gegenseitig verdrängen. In ähnlicher Weise, wie in einer klaren gesättigten Ätherlösung bei Zusatz einer ebensolchen Kochsalzlösung sich Äther in Tropfenform abscheidet, geschieht dies beim Zusatz einer gesättigten Chloroformlösung. An frisch gesättigten und klar filtrierten Lösungen von Äther und Chloroform beobachtet man beim Vermischen gleicher Teile zuerst das Auftreten einer starken Trübung. Nach längerem Stehen scheiden sich — beim Aufbewahren der Mischung in vollgefüllter, gut verschlossener Flasche — kleine Flüssigkeitstropfen ab, und zwar bestehen diese nicht etwa nur aus Äther oder Chloroform, sondern aus einer Mischung beider Narkotika. Daß es sich in solchen Fällen tatsächlich um eine gegenseitige Verdrängung beider Substanzen handeln muß, hat V. Rothmund thermodynamisch abgeleitet und in Gemeinschaft mit Wilsmore experimentell nachgeprüft[1]). An dem im nächsten Abschnitt beschriebenen Beispiel der Verdrängung von Chloroform und Paraldehyd läßt sich die Tatsache einer gegenseitigen Einwirkung direkt vorzeigen.

Diese sichtbare gegenseitige Verdrängung aus wässeriger Lösung kann bei Äther und Chloroform nur an nahezu gesättigten Lösungen wahrgenommen werden. Die Abscheidung in Tropfenform vollzieht sich besser bei Lösungen beider Narkotika in verdünnter (z. B. 0,9%iger) Kochsalzlösung. Bei anderen Narkoticis erfolgt sichtbare Verdrängung auch noch in größerer Verdünnung. Am besten läßt sich die Erscheinung beim Vermischen wässeriger Äther- und Phenollösung verfolgen. Bei 20° löst sich Äther zu 6,48, Phenol zu 8,40 Gewichts-

---

1) V. Rothmund, Die Gegenseitigkeit der Löslichkeitsbeeinflussung. Zeitschr. f. Elektrochemie 7, S. 674 (1901); ferner Rothmund und N. T. M. Wilsmore, Zeitschr. f. physikal. Chem. 40, S. 611 (1902).

prozenten in Wasser. Vermengt man die gesättigten klaren Lösungen, so entsteht eine weiße milchige Mischung, aus der sich rasch Tropfen an der Oberfläche abscheiden. Trübung und Tropfenabscheidung tritt auch noch beim Zusammengießen 5%iger, nicht aber 4%iger Lösungen beider Substanzen auf.

Genau wie Äther verhält sich der Essigester. Eine gesättigte Lösung desselben vermengt sich klar mit Ätherlösung, gibt mit Chloroformlösung Trübung und mit Phenollösung milchige Mischung. Von anderen Narkoticis in gesättigter wässeriger Lösung mischt sich der Gärungsamylalkohol klar mit Chloroform- und Ätherlösung und gibt nur mit Phenollösung milchige Trübung. Lösungen von Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff und Äthylchlorid mischen sich klar mit Äther-, Chloroform- und Phenollösung. Klar vermischen sich auch gesättigte wässerige Lösungen von Amylenhydrat und Paraldehyd mit Chloroform- und Ätherlösung.

II. Sichtbare gegenseitige Verdrängung der Narkotika beim Durchleiten von Dämpfen leichtflüchtiger durch Lösungen wenigflüchtiger Narkotika.

Bei den wenigflüchtigen Narkoticis, Paraldehyd und Amylenhydrat, läßt sich zwar beim Zusammengießen ihrer wässerigen Lösung mit Chloroform oder Ätherlösung keine Verdrängung durch auftretende Trübung sichtbar machen, aber eine solche läßt sich auf anderem Wege nachweisen, in einer Versuchsanordnung, welche sich mehr den Verhältnissen bei Vornahme einer Mischnarkose anschließt.

Zur Demonstration dieser Verdrängung verwendet man drei Waschflaschen, die durch Gummischlauch untereinander verbunden sind. In die erste wird etwas Chloroform, in die zweite reines Wasser und in die dritte eine 10%ige klare Lösung von Paraldehyd in Wasser gegossen. In jede der drei Flaschen kommt ein kleines Stückchen Jod, zum Teil zur Charakterisierung der Flüssigkeiten, zum Teil, um den sich abspielenden Vorgang der Verdrängung besser sichtbar zu machen. Das Chloroform färbt sich durch das Jod rasch violett, das Wasser nimmt keine Färbung an, ebensowenig die Paraldehydlösung. An die Chloroformflasche schließt man ein Gebläse an und leitet nun Chloroformdämpfe durch die beiden anderen Flaschen. Erst wird sich das Wasser mit Chloroformdampf sättigen, dann wird

---

1) H. Fühner, Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 2, S. 103.

dasselbe in der Paraldehydlösung stattfinden. Das Wasser bleibt hierbei vollständig klar und es scheidet sich auch bei langem Durchleiten der Dämpfe kein Chloroform am Boden der Flasche aus, das durch das Jod sichtbar würde. Hingegen zeigt sich schon rasch in der Paraldehydlösung eine Trübung und Abscheidung von Tropfen am Grunde der Flasche, die durch das Jod braun gefärbt werden. Daß in diesen abgeschiedenen Tropfen eine Mischung von Chloroform und Paraldehyd vorliegt, erhellt aus folgender Überlegung: Die Tropfen scheiden sich am Boden des Gefäßes ab, können also nicht nur aus Paraldehyd bestehen, der spezifisch leichter ist als Wasser und auf seiner wässerigen Lösung schwimmt. Sie können aber auch nicht reines Chloroform sein, das zwar spezifisch schwerer ist als Wasser, sich aber in reiner Form durch Jod nicht braun, sondern violett färbt. Sie müssen also aus einer Mischung beider Narkotika gebildet sein.

An Stelle von Chloroform läßt sich Äther verwenden. Die Tropfenabscheidung erfolgt hier langsamer und an der Oberfläche der Flüssigkeit. Wie eine 10%ige Paraldehydlösung verhält sich auch eine 10%ige Lösung von Amylenhydrat.

In gesättigter Phenollösung (am besten Phenol in verdünnter Kochsalzlösung gelöst) erfolgt gleichfalls, wenn auch langsamer, Ausscheidung kleiner Tropfen durch Chloroform. 5%ige Phenollösung gibt nur noch Ausscheidung durch Äther. Durch diesen findet aber Tropfenausscheidung noch statt selbst in 2- und 3%iger Phenollösung. $^1/_2$%ige Phenollösung wird beim Durchleiten von Ätherdampf nicht mehr getrübt. Es ist interessant, diese Grenzen zu vergleichen mit denjenigen, welche beim Zusammengießen der wässerigen Lösungen gefunden wurden. Nur bei 5%iger Phenol- und Ätherlösung konnte dort Trübung und Tropfenabscheidung erhalten werden, nicht mehr bei 4%igen Lösungen.

Die hier beschriebene Erscheinung, daß beim Durchleiten von Äther- oder Chloroformdampf durch Lösungen von Amylenhydrat, Paraldehyd oder Phenol, Abscheidung der Narkotika in Tropfenform erfolgt, ist der gleichen, beim Zusammengießen der wässerigen Lösungen beobachteten Erscheinung ohne weiteres an die Seite zu stellen. Wenn beim Zusammengießen der Lösungen von Paraldehyd und Chloroform keine Abscheidung erfolgt, so ist die Chloroformkonzentration hier eine zu niedrige. Eigentümlich ist nun allerdings, daß die Paraldehydlösung mehr Chloroform absorbiert als sie in Lösung zu halten vermag, so daß Abscheidung erfolgt. Leitet man Chloroform oder Ätherdampf durch gesättigte Kochsalzlösung, so erfolgt

hier niemals eine Abscheidung des Narkotikums in Tropfenform, während beim Vermischen dieser Kochsalzlösung mit einer gesättigten Ätherlösung ein großer Teil des Äthers verdrängt wird. Sollte der Unterschied im Verhalten von Kochsalzlösung und Phenol oder Paraldehyd darauf beruhen, daß die Verdrängung von Äther und Kochsalz doch keine gegenseitige ist, wie z. B. zwischen Kochsalz und Alkohol? Versetzt man gesättigte Kochsalzlösung mit etwas absolutem Alkohol, so erfolgt sofort Salzabscheidung. Nicht hingegen beim Durchschütteln einer Kochsalzlösung mit Äther. Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, diese Verhältnisse aufzuklären. Für die Verhältnisse der Mischnarkose erscheint mir lediglich die Feststellung wichtig, daß im Gegensatz zu Wasser oder einer Kochsalzlösung die Lösung eines Narkotikums mehr Äther oder Chloroformdampf absorbieren kann, als sie in Lösung zu halten vermag. Ob die Narkotikumlösung hierbei quantitativ mehr von dem Dampf des flüchtigen Narkotikums aufnimmt als reines Wasser, habe ich zu bestimmen versucht, aber keine einwandfreien Resultate erhalten können. Für eine Mehrabsorption von Ätherdampf durch Phenollösung als durch reines Wasser spricht vielleicht folgender Versuch: Leitet man durch eine $^1/_2$ $^0/_0$ige Phenollösung Chloroform- oder Ätherdampf, so findet keine Tropfenabscheidung statt. Leitet man aber erst längere Zeit Ätherdampf durch diese Lösung und sofort danach Chloroformdampf, so scheiden sich kleine Tropfen am Boden ab. Diese bestehen wohl aus einer Mischung der drei Komponenten. Sicherlich in der Hauptsache aber aus Chloroform und Äther. Leitet man Äther und Chloroformdampf in gleicher Weise nacheinander durch reines Wasser bei Zimmertemperatur, so bekommt man in der Regel keine Tropfenabscheidung wegen zu großer Flüchtigkeit der beiden Narkotika. Vielleicht gelingt es, bei niederer Temperatur auch hier regelmäßig die Erscheinung der gegenseitigen Verdrängung der beiden Narkotika zu beobachten. Sicher gelingt der Versuch immer bei Zimmertemperatur unter Verwendung einer $^1/_2$ $^0/_0$igen Phenollösung.

Gegenseitige Verdrängung und Ausscheidung in Tropfenform läßt sich nur an solchen Narkoticis zeigen, welche in Wasser eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Leitet man Chloroform- oder Ätherdämpfe selbst durch starke Lösungen von Chloralhydrat (25 $^0/_0$ig) oder Urethan (40 $^0/_0$ig), so erfolgt keine Abscheidung der Narkotika in Tropfenform. Trotzdem erfolgt auch in diesen Lösungen eine gegenseitige Verminderung nicht der Löslichkeit, wohl aber der Lösungstension, wie sich durch die im nächsten Abschnitt beschriebene Methode nachweisen läßt.

III. Veränderungen der Oberflächenspannung in Mischungen von Narkotikalösungen.

Die Narkotika sind kapillaraktiv, d. h. sie beeinflussen die Steighöhe des Wassers im Kapillarrohr, und zwar verringern sie dieselbe im Gegensatz z. B. zu den anorganischen Salzen, welche sie erhöhen. Je kapillaraktiver ein organisches Produkt ist, desto stärker ist im allgemeinen seine narkotische Wirkung ausgeprägt.

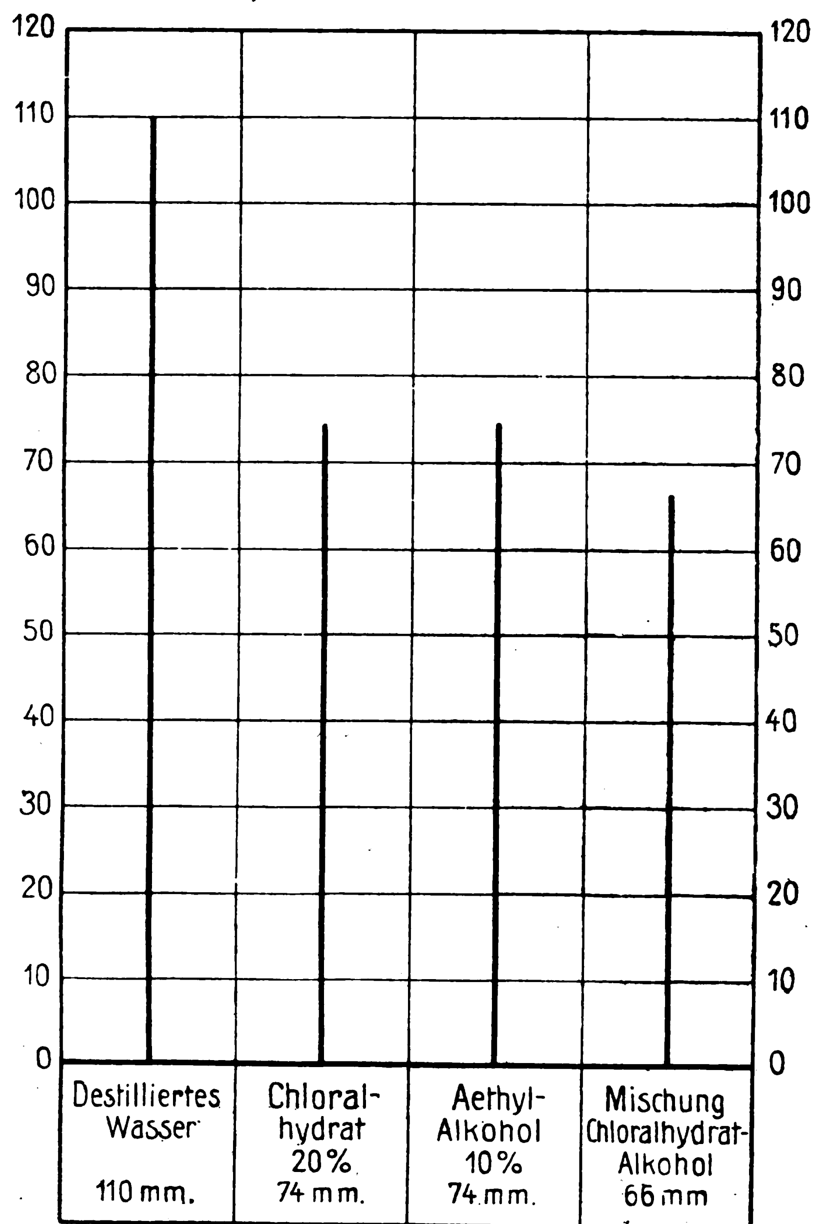
Ich fand, daß Mischungen von Narkoticis in wässeriger Lösung in den meisten Fällen kapillaraktiver sind, als die wässerigen Lösungen der Komponenten allein. Eine wässerige Lösung von vier Gewichtsprozent Äther und eine solche von vier Gewichtsprozent Phenol haben im Kapillarrohr ungefähr dieselbe Steighöhe. Wie oben angegeben, mischen sich beide Lösungen klar miteinander. Eine sichtbare gegenseitige Verdrängung ist hier also nicht mehr zu beobachten. Dennoch beeinflussen sich beide Lösungen gegenseitig noch sehr stark, denn die Steighöhe des Wassers wird in der Mischung beider Lösungen bedeutend mehr herabgedrückt, als in einer der Lösungen für sich. Daß sich auch Narkotika, welche sich in jedem Verhältnis in Wasser lösen, in gleicher Weise in ihren Lösungen beeinflussen, wie die in Wasser nur beschränkt löslichen Produkte, zeigt ein hier wiedergegebener Versuch, ausgeführt an isokapillarer Alkohol- und Chloralhydratlösung.

In meinem Kapillarimeter beträgt die Steighöhe des destillierten Wassers bei Zimmertemperatur 110 mm. Diejenige von einer 20%igen Chloralhydratlösung und ebenso die einer 10%igen Alkohollösung 74 mm. Mischt man diese beiden isokapillaren Flüssigkeiten, so findet man für die Mischung eine Steighöhe von 66 mm. Diese Steighöhe entspricht derjenigen einer 14%igen Alkohollösung. Man ersieht, daß die Kapillaraktivität der Komponenten in Mischung eine bedeutende Zunahme erfährt.

Bequemer als mit dem Kapillarimeter lassen sich Verschiebungen der Oberflächenspannung bei Mischungen der Narkotika in wässeriger Lösung mit der Kapillarpipette verfolgen. Ich verwandte zu den zahlreichen, von mir ausgeführten Bestimmungen das von J. Traube angegebene Stalagmometer[1]).

1) J. Traube, Der Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. Pflügers Arch. 105, S. 560 (1904); — J. Traube und F. Blumenthal, Der Oberflächendruck und seine Bedeutung in der klinischen Medizin. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 2, S. 119 (1905).

In meinem Stalagmometer gibt destilliertes Wasser bei einer Temperatur von 16—19° ungefähr 39 Tropfen. Zu den nachfolgen-



Figur 1. Steighöhen im Kapillarrohr.

den Versuchen verwandte ich wässerige Lösungen der Narkotika, welche alle nahezu isokapillar waren und in meinem Instrumente eine Tropfenzahl von etwa 60 ergaben. Für die verschiedenen in

Stalagmometerwerte bei 16—19°.

Tropfenzahl des Instrumentes für destilliertes Wasser: 39,0.

Narkotikum I	Konz. in Gew.-Proz.	Tropfenzahl	Narkotikum II	Konz. in Gew.-Proz.	Tropfenzahl	Mischung. Tropfenzahl	Beeinflussung
Äther	5,0	61,0	Äthylalkohol	12,0	59,7	60,0	0
»	5,0	60,8	Amylenhydrat	2,0	59,8	60,5	0
»	5,0	60,8	n-Heptylalkohol	etwa 0,05	59,7	55,0	—
»	5,0	60,8	n-Oktylalkohol	0,016	59,0	52,3	—
»	5,0	60,8	Aceton	14,0	58,8	58,2	—
»	5,0	60,8	Chloralhydrat	25,0	59,8	69,5	+
»	5,0	60,8	Paraldehyd	6,0	60,6	60,6	0
»	4,0	58,5	Phenol	4,0	59,6	67,6	+
»	5,0	60,8	Urethan	15,0	60,7	63,8	+
Äthylalkohol	12,0	59,6	Aceton	14,0	58,8	58,8	0
»	12,0	59,7	Äther	5,0	61,0	59,8	0
»	12,0	59,7	Chloralhydrat	25,0	59,8	66,9	+
»	12,0	59,7	Paraldehyd	6,0	60,6	58,0	—
»	12,0	59,6	Phenol	4,0	59,6	59,6	0
»	12,0	59,7	Urethan	15,0	60,7	59,7	0
»	12,0	59,7	n-Propylalkohol	5,0	60,0	59,7	0
»	12,0	59,7	n-Butylalkohol	1,6	59,8	58,6	—
»	12,0	59,7	Amylenhydrat	2,0	59,8	58,8	—
»	12,0	59,7	n-Heptylalkohol	etwa 0,05	59,7	55,6	—
»	12,0	59,7	n-Oktylalkohol	0,016	59,0	53,7	—
n-Butylalkohol	1,6	59,6	n-Heptylalkohol	etwa 0,05	59,7	57,8	—
Chloralhydrat	25,0	59,8	Methylalkohol	22,0	59,2	64,5	+
»	25,0	59,8	Äthylalkohol	12,0	59,7	66,9	+
»	25,0	59,8	Amylenhydrat	2,0	60,2	65,6	+
»	25,0	59,8	n-Oktylalkohol	0,016	59,0	65,0	+
»	25,0	59,8	Aceton	14,0	58,7	67,0	+
»	25,0	59,8	Äther	5,0	60,8	69,5	+
»	25,0	59,8	Paraldehyd	6,0	60,6	65,7	+
»	25,0	59,8	Phenol	4,0	59,6	59,7	0
»	25,0	59,8	Urethan	15,0	60,7	66,5	+
Paraldehyd	6,0	60,5	Aceton	14,0	58,8	58,9	0
»	6,0	60,5	Äther	5,0	60,8	60,6	0
»	6,0	60,5	Äthylalkohol	12,0	59,7	57,9	—
»	6,0	60,5	Amylenhydrat	2,0	59,8	59,6	—
»	6,0	60,6	Chloralhydrat	25,0	59,8	65,7	+
»	6,0	60,6	Urethan	15,0	60,8	60,7	0
Phenol	4,0	59,6	Äther	4,0	58,5	67,6	+
»	2,0	51,5	»	2,0	51,6	53,0	+
»	1,0	45,5	»	1,0	46,0	45,8	0
»	4,0	59,6	Aceton	14,0	58,8	63,6	+
»	4,0	59,6	Äthylalkohol	12,0	59,6	59,6	0
»	4,0	59,6	Amylenhydrat	2,0	60,2	62,6	+
»	4,0	59,6	Chloralhydrat	25,0	59,8	59,7	0
»	4,0	59,6	Urethan	15,0	60,8	63,6	+

Mischungen untereinander geprüften Narkotika entsprach dies der folgenden Konzentration in Gewichtsprozent: Chloralhydrat 25,0, Urethan 15,0, Aceton 14,0, Paraldehyd 6,0, Äther 5,0, Phenol 4,0, Methylalkohol 22,0, Äthylalkohol 12,0, n-Propylalkohol 5,0, n-Butylalkohol 1,6, Amylenhydrat 2,0, n-Heptylalkohol 0,05, n-Oktylalkohol 0,016.

Die Tabelle gibt die erhaltenen Resultate wieder. Zu den Mischungen wurden gleiche Volumina beider Narkotikalösungen verwandt. Die stärkste Vermehrung der Tropfenzahl fand ich bei Vermengung von Chloralhydrat und Ätherlösung. Diese stieg hier in der Mischung von 60,0 auf nahezu 70,0. Auch andere Narkotika, mit Chloralhydrat gemischt, zeigen starke Vermehrung; so der Äthylalkohol, Aceton und Urethan. Keine Vermehrung zeigte die Mischung Chloralhydrat-Phenol. Phenol zeigt beim Vermischen mit anderen Narkoticis den stärksten Anstieg der Tropfenzahl mit Äther. Unwirksam wie Chloralhydrat ist hier der Äthylalkohol. Paraldehyd zeigt in Mischung mit anderen Narkoticis nur geringe Verschiebung der Tropfenzahl. Interessant sind dann noch die Alkohole, welche in Mischung mit anderen Narkoticis zum Teil keine Vermehrung, sondern eine Verminderung der Tropfenzahl aufweisen. Diese Verminderung ist am meisten ausgesprochen bei Mischungen von Äther und Äthylalkohol mit Oktyl- und Heptylalkohol, während die niederen Glieder der homologen Reihe der einwertigen normal-primären Alkohole in dieser Richtung weniger wirksam sind.

Weiter oben habe ich erwähnt, daß in Mischung von Phenol und Äther eine sichtbare Verdrängung noch zu beobachten ist bei 5%igen, nicht mehr bei 4%igen Lösungen. Mit Hilfe des Stalagmometers läßt sich eine gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung in genanntem Sinne noch bei 2%igen Lösungen beider Substanzen feststellen, während die Mischung 1%iger Lösungen von Äther und Phenol keine Vermehrung der Tropfenzahl mehr aufweist.

IV. Verschiebungen der Teilungskoeffizienten in Mischungen von Narkoticis.

Das Verteilungsverhältnis, der Verteilungs- oder Teilungskoeffizient, einer Substanz zwischen zwei nicht miteinander mischbaren Lösungsmitteln ist nach W. Ostwald das Verhältnis der Löslichkeiten des gelösten Stoffes in beiden Lösungsmitteln. Berechnet man hiernach den Teilungskoeffizienten für eine Substanz aus ihrer Löslichkeit in zwei Lösungsmitteln, so wird man je nach der Art der

Lösungsmittel andere Werte erhalten als bei direkter Bestimmung desselben durch Ausschütteln.

Die Differenzen zwischen beiden Werten werden zunehmen mit steigender Löslichkeit der beiden Lösungsmittel ineinander. Auch bei Bestimmung der Verteilung zwischen organischem Lösungsmittel und Wasser durch Ausschütteln wird man verschiedene Werte erhalten können, je nach der angewandten Konzentration der zu prüfenden Substanz, Differenzen, welche durch elektrolytische Dissoziation der Molekeln in wässeriger Lösung einerseits, andererseits durch Polymerisation derselben in organischen Flüssigkeiten bedingt sein können.

In meinen Versuchen bestimmte ich das Verteilungsverhältnis zwischen organischem Lösungsmittel und Wasser für Phenol, Chloralhydrat und für die Morphinbase. Für letztere wurde der Teilungskoeffizient aus der relativen Löslichkeit in beiden Lösungsmitteln berechnet, für die ersteren wurde er direkt durch Ausschütteln bestimmt. Etwaige Differenzen, welche sich für die Morphinbase zwischen direkter und indirekter Bestimmung ergeben hätten, konnten für meine Zwecke vernachlässigt werden. Es kam für mich nicht in Betracht, genaue absolute Werte der Teilungskoeffizienten festzustellen, sondern es sollten durch meine Bestimmungen lediglich relative untereinander vergleichbare Werte für die durch Zusatz anderer Narkotika zu den genannten etwa veränderten Teilungskoeffizienten gewonnen werden.

1. Der Teilungskoeffizient des Phenols und seine Beeinflussung durch Äther und Alkohol.

Als indifferentes Narkotikum wählte ich das Phenol in erster Linie deshalb, weil es leicht quantitativ bestimmt werden kann. Ich bestimmte seinen Teilungskoeffizienten zwischen Benzol und Wasser und Olivenöl und Wasser und in Parallelversuchen die Beeinflussung desselben durch Äther und Alkohol.

In den Stalagmometerversuchen hatte sich ein großer Unterschied ergeben in der Beeinflussung der Oberflächenspannung der Phenollösung durch Alkohol und durch Äther. Ätherlösung vermehrte die Tropfenzahl der Phenollösung sehr stark, Alkohollösung nicht. Es war zu erwarten, daß solche Unterschiede auch in der Beeinflussung des Teilungskoeffizienten beim Phenol zum Ausdruck kommen werden, derart, daß derselbe in geringerem Maße durch Alkohol als durch Äther erhöht werde, was ich auch bestätigt fand.

Verwandt wurde zu den Mischungen eine Ätherlösung von 5 Gewichtsprozent und eine Alkohollösung von 15 Gewichtsprozent. Isokapillar mit einer 5%igen Ätherlösung ist eine etwa 13%ige Alkohollösung. Die Alkohollösung wurde in den Versuchen absichtlich etwas stärker gewählt.

Die Phenolbestimmung wurde nach der Methode von Kossler und Penny[1]) ausgeführt.

In nachstehendem Versuchsbeispiel ist die Art des Vorgehens genau beschrieben.

Versuch.

Es wurden folgende drei Parallelbestimmungen gemacht:

1.	25 ccm	5%ige Phenoll.	+ 25 ccm	Wasser	+ 25 ccm	Benzol,
2.	25 »	» »	+ 25 »	5%ige Ätherl.	+ 25 »	»
3.	25 »	» »	+ 25 »	15%ige Alkoholl.	+ 25 »	»

Die Flüssigkeiten wurden in diesem Versuche bei Zimmertemperatur zweimal 5 Minuten geschüttelt. Dann wurden die Mischungen in Meßzylinder ausgegossen und die Volumina nach völliger Trennung der Schichten abgelesen. Alle drei Proben ergaben im Meßzylinder das Volumen von 73 ccm. Davon waren

in 1.	48 ccm	wässeriger Flüssigkeit	+ 25 ccm Benzol,
in 2.	46 »	» »	+ 27 » »
in 3.	47 »	» »	+ 26 » »

Diese Flüssigkeiten wurden in Scheidetrichter umgefüllt, hier die wässerige Lösung abgelassen und durch ein angefeuchtetes Filter filtriert.

Von der wässerigen Flüssigkeit, in welcher allein der Phenolgehalt bestimmt wurde, wurden 5 ccm genau abgemessen, in eine Porzellanschale gegeben, mit 35 ccm reiner $^1/_{10}$-Normal-Natronlauge versetzt und eine halbe Stunde auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, um in Probe 2 und 3 Äther und Alkohol zu entfernen, welche sonst bei der Jodtitration Fehler durch Jodoformbildung gegeben hätten.

Die Flüssigkeit wurde in einen Erlenmeyerkolben mit Glasstöpsel unter Nachwaschen der Schale mit destilliertem Wasser quantitativ verbracht und in diesem auf etwa 80° erwärmt. Es wurden sofort 45 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung zugesetzt, der Kolben verschlossen und kräftig geschüttelt, bis die Lösung braunrot (burgunderrot) geworden war. Dann wurde unter der Wasserleitung abgekühlt, der Stöpsel vorsichtig gelüftet und dieser, wie die Flaschenwand mit Wasser abgespült. Nun wurde durch Zugabe von etwa 2 ccm konz. Salzsäure angesäuert und der Jodüberschuß mit $^1/_{10}$-N.-Thiosulfat und Stärkelösung zurücktitriert. Die Stärkelösung wurde erst nach Hinzufügen von so viel Thiosulfat zugesetzt, daß die Flüssigkeit nur noch schwach braun gefärbt war. Der Farbenumschlag aus Violettrot in Braunrot war bei der Titration scharf zu erkennen.

---

1) A. Kossler und E. Penny, Über die maßanalytische Bestimmung der Phenole im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 117 (1893).

Ich erzielte mit dieser Methode der Phenolbestimmung konstante Resultate nur bei stärkerem Erwärmen (auf etwa 80°), als von Kossler und Penny angegeben worden ist. Bei zu niederen Temperaturen ist die Farbe des jodierten Phenols nicht braunrot, sondern rosa. In letzterem Falle wurden schwankende Resultate erhalten.

In dem angegebenen Versuch wurde gefunden:

1. Phenol + Wasser. 31,1 ccm Jodlösung wurden verbraucht für 5 ccm Phenollösung. Umgerechnet auf die Gesamtmenge von 48 ccm ergeben sich 298,6 ccm gleich 0,47 g Phenol in der wässerigen Lösung. (1 ccm $^1/_{10}$-N.-Jodlösung gleich 1,567 mg Phenol.) In den 25 ccm 5%iger Phenollösung waren enthalten: 1,25 g Phenol. In das Benzol sind übergegangen: 1,25 — 0,47 = 0,78 g Phenol.

$$\text{T.-K.}\ \frac{2\text{B.}}{\text{W.}} = \frac{2}{1} \cdot \frac{1{,}25 - 0{,}47}{0{,}47} = 3{,}5.$$

2. Phenol + Ätherlösung. 18,1 ccm Jodlösung wurden verbraucht für 5 ccm Phenollösung. Auf 46 ccm umgerechnet gleich 166,5 ccm. Gleich 0,26 g Phenol in Wasser; 1,25 — 0,26 = 0,99 g in Benzol.

$$\text{T.-K.}\ \frac{2\text{B.}}{\text{W.}} = \frac{2}{1} \cdot \frac{1{,}25 - 0{,}26}{0{,}26} = 7{,}6.$$

3. Phenol + Alkohollösung. 26,4 ccm Jodlösung wurden verbraucht für 5 ccm Phenollösung. Auf 47 ccm umgerechnet gleich 248,1 ccm. Gleich 0,39 g Phenol in Wasser. 1,25 — 0,39 = 0,86 g in Benzol.

$$\text{T.-K.}\ \frac{2\text{B.}}{\text{W.}} = \frac{2}{1} \cdot \frac{1{,}25 - 0{,}39}{0{,}39} = 4{,}4.$$

Als Teilungskoeffizienten für das Phenol zwischen Benzol und Wasser wurden in diesem Versuche, in welchem nur zweimal 5 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt worden war, erhalten:

Für Phenol	allein	3,5,
» »	+ Äther	7,6,
» »	+ Alkohol	4,4.

Der Versuch zeigt deutlich den geringen Einfluß des Alkohols und den starken des Äthers auf den Teilungskoeffizienten des Phenols zwischen Benzol und Wasser.

Andere Versuche mit Phenol und genannten Narkoticis wurden unter anderen Bedingungen ausgeführt. Ein Versuch, bei welchem 16 Stunden bei 14—17° geschüttelt wurde, und zwar nicht mit der halben Benzolmenge (25 ccm), sondern mit der der Wassermenge entsprechenden Quantität (50 ccm), ergab folgende Teilungskoeffizienten:

Für Phenol	allein	3,03,
» »	+ Äther	5,34,
» »	+ Alkohol	3,81.

In einem weiteren Versuche wurde der Teilungskoeffizient für das Phenol und seine Beeinflussung durch Äther in schwächeren Lösungen als in den bisher erwähnten Versuchen bestimmt. Statt 5%iger Lösungen von Phenol und Äther gelangten hier nur 2,5%ige zur Verwendung, und es wurde mit der halben Benzolmenge 8 Stunden bei 15—18° geschüttelt. Die beiden Proben bestanden demnach aus:

1. 25 ccm	2,5%ige	Phenoll.	+ 25 ccm		Wasser	+ 25 ccm	Benzol,
2. 25 »	2,5 »	»	+ 25 »	2,5%ige	Ätherl.	+ 25 »	»

Als Werte für die Teilungskoeffizienten wurden hier gefunden:

Für Phenol allein 3,1,
» » + Äther 4,98.

Die Ätherwirkung ist hier in der 2,5%igen Lösung schon eine geringere, als in der 5%igen Lösung. Immerhin ist sie noch recht beträchtlich. Es dürfte voraussichtlich erst in 1%igen Lösungen beider Substanzen oder darunter, wie bei den Stalagmometerwerten, so auch hier für den Teilungskoeffizienten des Phenols keine Erhöhung durch Äther mehr zu konstatieren sein.

Schließlich machte ich eine vergleichende Bestimmung, bei welcher statt Benzol Olivenöl Verwendung fand. Die erhaltenen Werte dürften weniger genau sein, als die bei den Benzolversuchen gewonnenen, da die wässerige Phenollösung nach dem Schütteln mit Olivenöl auch nach langem Stehen sich nicht völlig klärte und die Trübung auch durch Filtration durch nasse Filter nicht beseitigt werden konnte.

Bei Verwendung von:

1. 25 ccm	5%ige	Phenoll.	+ 25 ccm		Wasser	+ 25 ccm	Olivenöl,
2. 25 »	5 »	»	+ 25 »	5%ige	Ätherl.	+ 25 »	»

wurde, nach einer Schüttelzeit von 16 Stunden bei 14—18° für die Teilungskoeffizienten gefunden:

Für Phenol allein 7,26,
» » + Äther 8,87.

Es findet also jedenfalls auch bei Verwendung von Olivenöl an Stelle von Benzol eine Erhöhung des Teilungskoeffizienten durch Äther statt. Die hier erhaltenen Werte entsprechen aber aus dem angegebenen Grunde wohl nicht den tatsächlichen Verhältnissen und sind für das Phenol allein wahrscheinlich zu hoch. Bei Wieder-

holung dieser Versuche müßte das Olivenöl erst nach dem Vorgange von Hans Meyer und F. Baum[1]) gereinigt werden.

2. Der Teilungskoeffizient des Chloralhydrats und seine Beeinflussung durch Äther.

In gleicher Weise wie für das Phenol suchte ich den Teilungskoeffizienten des Chloralhydrats zwischen Benzol und Wasser und seine Beeinflussung, zunächst durch Äther, zu bestimmen. Die Versuche konnten nicht befriedigend zu Ende geführt werden, da ich keinen Verbrennungsofen zu meiner Verfügung hatte, um das Chloralhydrat, wie dies gewöhnlich geschieht, nach der Liebigschen Kalkmethode zu bestimmen. Immerhin konnten annähernd richtige Werte erhalten werden unter Verwendung einer von Piria und Schiff[2]) angegebenen Methode, welche bei wenig flüchtigen Substanzen sehr gute Resultate gibt, aber zur Chlorbestimmung in Chloralhydratlösung nicht durchaus zuverlässig ist. Ich bestimmte den Chlorgehalt nach dem Schütteln sowohl in der Benzol- wie in der Wasserlösung in folgender Weise:

In einen Platintiegel brachte ich eine etwa 1 cm hohe Schicht von trockenem reinen Kalziumkarbonat. Hierzu 2 ccm der zu prüfenden Chloralhydratlösung in Benzol oder Wasser. Darüber kam eine Schicht von trockenem Kalziumkarbonat, darauf eine solche von wasserfreiem Natriumkarbonat. Dann wurde der Tiegel mit einer Mischung von einem Teil Natriumkarbonat und vier Teilen reinem gepulverten Ätzkalk aufgefüllt. Über den Platintiegel wurde ein größerer Porzellantiegel gestülpt, dann umgedreht und der Porzellantiegel mit der Soda-Ätzkalkmischung angefüllt. Es wurde erst mit einer sehr kleinen, dann allmählich größeren Flamme, schließlich stark erhitzt. Nach der Zersetzung der organischen Substanz und dem Erkalten wurde der Inhalt beider Tiegel in Salpetersäure gelöst und das Chlor gewichtsanalytisch bestimmt. Trotz sehr vorsichtigen Erhitzens gelang es mir nicht, bei verschiedenen nacheinander ausgeführten Bestimmungen unter sich übereinstimmende Resultate zu erhalten.

Bei Verwendung folgender Mengenverhältnisse:

1. 50 ccm 10%ige Chloralhl. + 50 ccm Wasser + 25 ccm Benzol,
2. 50 » 10 » » + 50 » 5%ige Ätherl. + 25 » »

und einer Schüttelzeit von zweimal 8 Stunden bei 15—18° ergab sich als mittlerer Wert verschiedener Bestimmungen für den Teilungs-

1) F. Baum, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. 42, S. 128 (1899).

2) Piria und Schiff, zitiert nach H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittelung organischer Verbindungen. Berlin 1903, S. 144.

koeffizienten des Chloralhydrats zwischen Benzol und Wasser 0,5, bei Gegenwart von Äther etwa 2,0.

Diese Werte sind nicht genau, bringen aber die durch den Äther bedingte bedeutende Erhöhung des Teilungskoeffizienten annähernd richtig zum Ausdruck.

3. Der Teilungskoeffizient des Morphins und seine Beeinflussung durch andere Narkotika.

Für die folgenden Bestimmungen verwandte ich das Morphinum purum praecip. Merck, und zwar zog ich dieses Produkt dem kristallisierten vor, da es leichter löslich ist, als letzteres.

Auch für die Morphinbase wollte ich den Teilungskoeffizienten zwischen Benzol und Wasser direkt durch Ausschüttelung einer wässerigen Morphinlösung mit Benzol bestimmen. Doch gingen hierbei in das Benzol nur Spuren von Morphin über. Das Morphin ist praktisch in Benzol unlöslich. Etwas mehr löst sich die Base in Äther, noch reichlicher in Chloroform, welches darum als organisches Lösungsmittel für die nachstehenden Bestimmungen gewählt wurde. Eine direkte Bestimmung durch Ausschütteln erschien aber auch hier undurchführbar, da die Löslichkeiten der Morphinbase in Wasser und Chloroform immerhin so geringe sind, daß die Versuchsfehler zu groß werden. Ich bestimmte darum alle nachstehend angegebenen Werte der Teilungskoeffizienten auf indirektem Wege durch Division der in Chloroform festgestellten Löslichkeit durch diejenige in Wasser.

Die Löslichkeitsbestimmungen wurden in folgender Weise ausgeführt:

0,5 g Morphinbase, also ein großer Überschuß, wurde in 50 ccm des Lösungsmittels 24 Stunden lang bei 15—20° geschüttelt. Dann wurde filtriert und in genau gewogenen, 50 ccm fassenden Kristallisierschalen aus Jenaer Glas je viermal 10 ccm auf dem Wasserbade vorsichtig eingedampft. Die Schale mit dem trockenen, häufig kristallinischen Rückstand wurde im Exsikkator 1 Stunde lang aufbewahrt und zur Wägung gebracht. Die vier Proben in den Schalen differierten untereinander meist nur um Dezimilligramme.

Als Mittelwerte aus zahlreichen Bestimmungen ergab sich für die Löslichkeit des genannten Präparates der Morphinbase in destilliertem Wasser 0,022 %, in Chloroform 0,068 %. Das gebrauchte Chloroform der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, entsprach den Anforderungen des vierten Deutschen Arzneibuches. Es hatte ein spez. Gewicht von 1,487 bei 15°, enthielt also etwa 1 % Alkohol.

Ohne diesen Alkoholgehalt wäre die Chloroformlöslichkeit des Morphins, nach meinen unten angegebenen Erfahrungen zu urteilen, sicher viel geringer als die hier bestimmte.

Aus den beiden Werten berechnet sich als Teilungskoeffizient für das Morphin zwischen Chloroform und destilliertem Wasser

$$\text{T.-K.}\,\frac{\text{Chl.}}{\text{W.}} = \frac{0{,}068}{0{,}022} = 3{,}0.$$

Die bei nicht konstanter Temperatur und wechselnden Chloroformproben erhaltenen Werte der Teilungskoeffizienten schwanken zwischen 2,8 und 3,3. Im Anschluß an diese Bestimmungen wurde untersucht, inwieweit dieses Verteilungsverhältnis durch Zusatz anderer Narkotika beeinflußt wird, und zwar wurden geprüft als Zusätze: Äther, Äthylalkohol, Amylenhydrat, Chloralhydrat, Paraldehyd, Urethan und Skopolamin.

Folgendes Beispiel zeigt die Art des Vorgehens bei Anstellung dieser Versuche:

In vier Schüttelflaschen wurden je 0,5 g Morphin. praecip. Merck gegeben. Dazu

1. 50 ccm Chloroform.
2. 47,5 ccm » + 2,5 ccm absol. Alkohol.
3. 50 ccm dest. Wasser.
4. 47,5 ccm » » + 2,5 ccm absol. Alkol.

Die vier Flaschen wurden gleichzeitig bei 15—19° 24 Stunden geschüttelt und dann klar filtriert.

In je vier Proben der Filtrate wurde als Trockenrückstand von je 10 ccm Flüssigkeit bestimmt:

1. Chloroform	0,0066	
	0,0066	
	0,0072	
	0,0068	
		Mittel = 0,0068 g.
2. Chloroform + 5 % Alkohol .	0,0526	
	0,0518	
	0,0586	
	0,0544	
		Mittel = 0,0543 g.
3. Dest. Wasser	0,0022	
	0,0022	
	0,0023	
	0,0022	
		Mittel = 0,0022 g.

4. Dest. Wasser + 5 % Alkohol	0,0024
	0,0025
	0,0024
	0,0024
	Mittel = 0,0024 g.

Als Teilungskoeffizienten berechnen sich hieraus:

$$\text{T.-K.}\ \frac{\text{Chl.}}{\text{W.}} = \frac{0{,}0068}{0{,}0022} = 3{,}0$$

$$\text{T.-K.}\ \frac{\text{Chl.} + \text{Alk.}}{\text{W.} + \text{Alk.}} = \frac{0{,}0540}{0{,}0024} = 22{,}5$$

Durch die sieben genannten Narkotika wird das Verteilungsverhältnis des Morphins zwischen Wasser und Chloroform in folgender Weise beeinflußt:

Äther, in Menge von 5 Volumprozent zu Chloroform und Wasser zugesetzt, verändert die Löslichkeit des Morphins in beiden Lösungsmitteln und somit den Teilungskoeffizienten so gut wie nicht.

Skopolamin beeinflußt den Teilungskoeffizienten des Morphins zwischen Chloroform und Wasser ebensowenig wie Äther. Zur Verwendung gelangte für diese Bestimmungen die sirupförmige Skopolaminbase (Merck) in 1%iger Lösung in Chloroform und Wasser.

Die Bestimmung wurde in der Weise ausgeführt, daß, wie in dem Versuchsbeispiel angegeben, vier Proben Morphin geschüttelt wurden, zwei ohne, zwei mit Skopolaminzusatz. Nach der Filtration wurden zunächst die Proben ohne Skopolamingehalt auf dem Wasserbade eingedampft. Der Morphinrückstand wurde gewogen. Dann wurde in die Schalen je 10 ccm 1%ige Skopolaminlösung gebracht und mit diesen Lösungen nunmehr auch die anderen Schüttelproben auf dem Wasserbade verdampft. In den mit Skopolamin geschüttelten Proben zeigte sich kein höherer Morphingehalt, als in den ohne diesen Zusatz geschüttelten.

Chloralhydrat, in Menge von 5 Gewichtsprozent dem Chloroform zugesetzt, löst sich hierin unter allmählich auftretender starker Trübung. In dieser Lösung ist die Morphinbase kaum besser löslich, als in Chloroform allein, während in Wasser eine bedeutende Löslichkeitszunahme stattfindet, so daß der Teilungskoeffizient stark absinkt. Es ist aber unwahrscheinlich, daß der gefundene Wert richtig ist. Das Chloralhydrat ist zwar, für sich allein auf dem Wasserbade erhitzt, vollständig flüchtig; aber mit Morphin in wässeriger Lösung zusammen verdampft, hinterbleibt ein stark braungelb gefärbter Rückstand, aus welchem offenbar das Chloralhydrat auf dem Wasserbade nicht völlig zu entfernen ist, so daß die für die wässerige Lösung gefundenen Werte zu hoch ausfallen. In einer Bestimmung ging

hier der Teilungskoeffizient von 2,8 zurück auf 0,16 bei Gegenwart von 5 Prozent Chloralhydrat.

Paraldehyd, in Menge von 5 Volumprozent dem Chloroform und Wasser zugesetzt, hinterläßt in der wässerigen Lösung einen gelben harzigen Rückstand, der, wie beim Chloralhydrat, vielleicht aus einer Verbindung mit dem Morphin besteht, aus welcher auf dem Wasserbade der Paraldehyd nicht flüchtig ist, so daß auch hier die gefundene Löslichkeitserhöhung in der wässerigen Lösung zu hoch ausfällt. Es wurde bestimmt für den Teilungskoeffizienten 3,0 und bei Gegenwart von 5 Volumprozent Paraldehyd 0,45.

Amylenhydrat, in Menge von 5 Volumprozent zu den Lösungsmitteln zugesetzt, bewirkt etwa Verdoppelung der Löslichkeit in Chloroform, hingegen kaum eine Zunahme derselben in Wasser. Für den Teilungskoeffizienten ergab sich eine Erhöhung von 3,3 auf 5,0.

Urethan, in Menge von 5 Gewichtsprozent verwandt, steigert die Löslichkeit des Morphins in Chloroform um mehr als das Fünffache, in Wasser hingegen nur unbedeutend, so daß sich eine Erhöhung des Teilungskoeffizienten von 3,1 auf 10,2 ergibt. Das Äthylurethan Merck ist auf dem Wasserbade flüchtig. Doch hinterläßt die Menge von 0,5 g etwa 1 mg Rückstand. Bei den Versuchen wurden darum in den ohne Urethan geschüttelten Proben nach der Filtration auf je 10 ccm 0,5 g Urethan zum Eindampfen zugesetzt.

Äthylalkohol. Von den verwandten Narkoticis bewirkt der absolute Alkohol die stärkste Löslichkeitserhöhung des Morphins in Chloroform, während in Wasser fast gar keine Erhöhung der Löslichkeit eintritt. Wie aus dem angeführten Beispiel zu ersehen ist, verschiebt sich die Löslichkeit der Morphinbase bei Gegenwart von 5 Volumprozent Äthylalkohol von 0,0068 auf 0,054 in 10 ccm, während die Löslichkeit in Wasser unter demselben Zusatz so gut wie unverändert bleibt und sich von 0,0022 ohne Alkohol nur auf 0,0024 bei Gegenwart von Alkohol erhöht. Dem entspricht eine Erhöhung des Teilungskoeffizienten von 3,0 auf 22,5. Noch die Gegenwart von 1 Gewichtsprozent Alkohol erhöht die Löslichkeit in 10 ccm Chloroform von 0,0068 auf 0,0146 und damit den Teilungskoeffizienten von 3,0 auf 6,3[1]).

---

1) Die Erhöhung des Teilungskoeffizienten des Morphins zwischen Chloroform und Wasser durch Alkohol ist schon praktisch in der toxikologischen Analyse im Gebrauch. Kippenberger schüttelt die Morphinbase aus karbonat- oder bikarbonathaltiger Flüssigkeit mit 10 Volumprozent Alkohol enthaltendem Chloroform aus. (Vgl. C. Kippenberger, Grundlagen für den Nachweis von Giftstoffen. Berlin 1897, S. 125.)

Bemerkt sei noch, daß die Verdampfungsrückstände von Amylenhydrat, Urethan und Äthylalkohol häufig kristallinisch sind und niemals braun gefärbt, wie in den Versuchen mit Chloralhydrat und Paraldehyd.

Ich bestimmte endlich noch die Löslichkeit des Morphins in einer Mischung gleicher Teile Rizinusöl und Olivenöl und die Löslichkeitserhöhung hierin durch 5 % Äthylalkohol. Die Mischung von Rizinusöl und Olivenöl gebrauchte ich, da der absolute Alkohol sich nicht klar in Olivenöl allein löst, hingegen in einer Mischung gleicher Teile Olivenöl und Rizinusöl. Rizinusöl allein war zu einem Schüttelversuch zu dickflüssig.

Die Bestimmung der gelösten Morphinmenge in diesen Versuchen wurde folgendermaßen ausgeführt:

Das Morphin wurde in Menge von 0,5 g genau abgewogen in die Schüttelflaschen gebracht und 24 Stunden geschüttelt, und zwar in der ersten Flasche mit 50 ccm der Ölmischung allein, in einer zweiten Flasche mit demselben Volumen, das zugleich 5 Volumprozent absoluten Alkohol enthielt. Nach dem Schütteln wurde die Flüssigkeit, um sie zur Filtration geeigneter zu machen, mit 50 ccm Benzol versetzt und durch gewogene Filter filtriert. Die Schüttelflaschen wurden durch Zurückbringen des Öl-Benzolfiltrates möglichst quantitativ vom Morphin befreit, das auf den Filtern gesammelt und mit Benzol völlig vom Öl ausgewaschen wurde. Die Filter wurden bei 100° getrocknet und gewogen.

In einem Versuche bestimmte ich als Teilungskoeffizienten des Morphins zwischen obiger Ölmischung und Wasser 3,5; bei Gegenwart von 5 Volumprozent Alkohol 5,2. Jedenfalls findet auch hier durch Alkohol eine Erhöhung des Teilungskoeffizienten statt. Die gefundenen Werte können keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben, da es meist nicht vollständig gelingt das Morphin aus der Schüttelflasche auf das Filter zu bringen.

Bei dem Zusatz von indifferenten Narkoticis wählte ich willkürlich eine Menge von 5 Prozent, und zwar bei den Flüssigkeiten in Volum- bei den festen Substanzen in Gewichtsprozent. Bei den drei Narkoticis Amylenhydrat, Urethan und Äthylalkohol, welche in ihrer Wirkung auf die Erhöhung des Teilungskoeffizienten vergleichbar sind, wird hierdurch keine nennenswerte Differenz bedingt: 5 g Urethan nehmen in Lösung nahezu ein Volumen von 5 ccm ein.

In ihrer Wirkung vergleichbar sind die Substanzen aber nur entsprechend ihren Molekulargewichten. Amylenhydrat mit dem Molekulargewicht 88 und Urethan mit einem solchen von 89 sind direkt vergleichbar in 5%iger Lösung, während vom Athylalkohol, mit einem Molekulargewicht von nur 46 entsprechend stärkere als

5 $^0/_0$ ige Lösungen genommen werden müßten. Bei Verwendung molekularer Konzentrationen als Zusatz zu den Morphin-Chloroformlösungen erscheint die Wirkungsstärke des Äthylalkohols gegenüber den beiden anderen Substanzen noch mehr gesteigert, als dies in den früher für die Teilungskoeffizienten bestimmten Werten zum Ausdruck kam.

Dies Verhältnis der drei Substanzen zueinander, daß Amylenhydrat am wenigsten, Äthylalkohol am meisten den Teilungskoeffizienten des Morphins beeinflußt, muß nun aber bei der Narkose dadurch entgegengesetzt beeinflußt werden, daß von den drei Narkoticis Alkohol den niedrigsten, Amylenhydrat den höchsten Teilungskoeffizienten zwischen Chloroform und Wasser, vielleicht auch zwischen den Gehirnlipoiden und Wasser, besitzt.

Für die drei Produkte bestimmte ich als Teilungskoeffizienten zwischen Chloroform und Wasser: Für den Äthylalkohol 0,43, für Urethan 4,0 und für Amylenhydrat 19,0. Diese Werte wurden in folgender Weise erhalten:

40 ccm Chloroform wurden mit 40 ccm Wasser geschüttelt. Hierbei nahm das Wasser um 1 ccm zu (= 41 ccm). Dazu wurde gegeben: 20 ccm absoluter Alkohol, 22 g (= 20 ccm) Urethan, 20 ccm Amylenhydrat. Die drei Flaschen wurden einige Zeit kräftig geschüttelt. Nach vollständiger Trennung der Flüssigkeitsschichten wurde abgelesen für:

Alkohol:	Chloroform	45	cm	+	Wasser	55	ccm.
Urethan:	»	55	ccm	+	»	45	».
Amylenhydrat:	»	58	»	+	»	42	».

Diese Werte vermindert um 39 ccm für Chloroform und 41 ccm für Wasser ergeben als Verteilung für die 20 ccm der drei Narkotika zwischen Chloroform und Wasser:

Alkohol:	in	Chloroform	6	ccm;	in	Wasser	14	ccm.
Urethan:	»	»	16	»;	»	»	4	».
Amylenhydrat:	»	»	19	»;	»	»	1	».

Daraus berechnen sich als Werte für die Teilungskoeffizienten:

Für Alkohol $\frac{\text{Chl.}}{\text{W.}} = \frac{6}{14} = 0{,}43.$

Für Urethan $\frac{\text{Chl.}}{\text{W.}} = \frac{16}{4} = 4{,}0.$

Für Amylenhydrat $\frac{\text{Chl.}}{\text{W.}} = \frac{19}{1} = 19{,}0.$

Daß die für das Morphin bestimmten Teilungskoeffizienten zwischen Chloroform und Wasser und deren Beeinflussungen durch die genannten Narkotika nicht maßgebend sind für andere Lösungsmittel

an Stelle des Chloroforms, soll hier noch an einem Beispiel gezeigt werden: Durch das Chloralhydrat, welches sich in Chloroform schlecht löst, wurde, wie früher erwähnt, nur eine geringe Löslichkeitserhöhung des Morphins in Chloroform hervorgebracht, und zwar von 0,0068 g in 10 ccm auf 0,008 g. Es war wahrscheinlich, daß in einem besseren Lösungsmittel für das Chloralhydrat, als es das Chloroform darstellt, auch eine stärkere Löslichkeitserhöhung des Morphins stattfinden würde, eine Voraussetzung, welche ich für den Äther bestätigt fand.

Die Löslichkeit des Morphins in Äther bestimmte ich im Mittel zu 0,0017 g in 10 ccm. Bei Gegenwart von 5 % Chloralhydrat zu 0,0148 g in 10 ccm. Die Löslichkeit des Morphins war in dem Äther, welcher 5 % Chloralhydrat enthielt, eine nahezu neunmal höhere, als in reinem Äther.

Die hier wiedergegebenen Versuchsresultate für die Teilungskoeffizienten gestatten keine Rückschlüsse auf das Verhalten der Narkotikakombinationen im Zentralnervensystem. Die Versuche sollen lediglich zeigen, wie in manchen Fällen bei Narkotikamischungen bedeutende Löslichkeitsverschiebungen eintreten können.

Zusammenfassung.

Es konnte festgestellt werden, daß zahlreiche Narkotika sich gegenseitig aus ihren wässerigen Lösungen verdrängen. In starken Lösungen kann dabei, im Falle schwerlöslicher Narkotika, Ausscheidung in Tropfenform sichtbar erfolgen; in verdünnten Lösungen und bei leichter löslichen Produkten läßt sich die Verminderung der Wasserlöslichkeit durch Kapillarimeter oder Stalagmometer nachweisen. In organischen Lösungsmitteln dagegen findet man bei vielen Narkotikapaaren Löslichkeitserhöhung. Als Folge beider Erscheinungen ergibt sich eine Verschiebung der Teilungskoeffizienten zugunsten des organischen Lösungsmittels.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PROBLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

FÜNFZIG VORLESUNGEN ÜBER NEUERE ERGEBNISSE UND RICHTUNGS-LINIEN DER FORSCHUNG

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

von

DR. OTTO VON FÜRTH
a. ö. Professor für angewandte medizinische Chemie an der Wiener Universität

Band I: GEWEBS-CHEMIE

gr. 8°. 1912. Preis brosch. M. 16.—, gebunden M. 18.—.

Band II: STOFFWECHSELLEHRE

gr. 8°. 1913. Preis brosch. M. 23.—, gebunden M. 25.—.

Das Fehlen kleinlicher Einzelheiten, die Hervorhebung der klar erkannten großen Zusammenhänge, der Hinweis auf die Probleme des Tages, die Ausblicke auf künftige, für die experimentelle Bearbeitung reifen Gebiete der Forschung machen das Buch ungemein anziehend und heben es dank dieser originellen Anlage aus der Reihe der üblichen „Lehrbücher" heraus. In glücklicher Weise hat v. Fürth diesen Zielen die Schilderung sonst für den Studenten trockener Kapitel, wie die über Eiweißchemie, angepaßt. Berlin. klin. Wochenschrift.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PATHOLOGISCHE PHYSIOLOGIE

Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte

Von

DR. LUDOLF KREHL
o. Professor und Direktor der Medizinischen Klinik zu Heidelberg

Mit einem Beitrag von

PROFESSOR DR. E. LEVY
in Straßburg

Siebente, neubearbeitete Auflage 1912
Preis M. 17.— Gebunden M. 18.50

Münchener Medizinische Wochenschrift 1912, Nr. 37: Es ist eine schöne und überaus dankenswerte Lebensaufgabe, die sich der Verfasser gestellt hat: alle paar Jahre eine Revue über die Pathologie und Pathogenese zu veranstalten. Wie lebhaft das Bedürfnis nach einem solchen Überblick ist, das zeigt die starke Nachfrage, die bereits eine 7. Auflage notwendig machte. Es erfordert eine nie ermüdende Schaffensfreudigkeit, in der sich eigene Arbeit und Erfahrung mit Belesenheit verbindet, das inhaltsreiche Werk vor dem Altern zu bewahren. Wir wundern uns nicht, wenn der Verfasser angesichts der emsigen Arbeit auf allen Gebieten der pathologischen Physiologie und der »unabsehbar großen« Literatur mit »Zagen« an die Neubearbeitung herantrat. Wenn er glaubt, trotz der Unterstützung seiner Hilfsarbeiter der Literatur nicht in allen Richtungen Rechnung getragen zu haben, so können wir ihn beruhigen. Denn nicht auf der erschöpfenden Vollständigkeit des vorhandenen Stoffes, sondern auf der kritischen Verwertung des Wesentlichen und seiner künstlerisch-einheitlichen Verarbeitung beruht der Wert seines Werkes. Und diese ist ihm noch immer wieder trefflich gelungen. Stintzing.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

DIE PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGS-METHODEN

von

Prof. Dr. G. SCHMORL

Geh. Medizinalrat und Direktor der pathologisch-anatomischen Abteilung am Stadtkrankenhaus Friedrichstadt, Dresden

6., neubearbeitete Auflage. gr. 8⁰. 1912

Preis M. 10.—, gebunden M. 11.25

Zentralblatt für die gesamte innere Medizin, Band 1, Heft 8: Das Schmorlsche Werk ist längst jedem, der pathologisch-histologisch arbeitet, unentbehrlich geworden: das drückt sich wohl auch schon darin aus, daß die letzten drei Auflagen fast alle einander in einem Zeitraum von zwei bis zweieinhalb Jahren gefolgt sind. Die jetzige 6. Auflage ist gegenüber der vorhergehenden an Seitenzahl etwas vermehrt. Daß in den einzelnen Kapiteln die neuesten Fortschritte auf technischem Gebiete durchaus berücksichtigt sind, braucht kaum gesagt zu werden.

W. Fischer, (Göttingen).

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Die Wirkung von Uzara auf den Blutdruck.

Von

A. Gürber und E. Frey.

(Mit 9 Kurven.)

Inhalts-Übersicht.

Die Droge, über deren Wirkung auf den Blutdruck im folgenden berichtet werden soll, ist die Wurzel eines wahrscheinlich zur Familie der Asklepiadazeen gehörigen Halbstrauches aus dem afrikanischen Seengebiete. Die Wurzel wird dort als Mittel gegen Dysenterie verwandt, scheint aber nur wenigen Medizinmännern bekannt zu sein. Sie besitzt eine ausgezeichnete Wirkung bei der Amöbendysenterie (Waldow und Gühne) (1) und entfaltet auch bei anderen Formen von Diarrhöe eine stopfende Wirkung, worüber Berichte von Gürber (2); Allert (3); Müller (4); Wieland (5) und Hirz (6) vorliegen. — Schon nach den orientierenden Versuchen von Gürber (2), der Uzara in den Arzneischatz einführte, kommt der Wurzel eine vielfache Wirkung zu, die an den verschiedensten Organen ihren Angriffspunkt hat; neben einer zentral erregenden Wirkung, die sich bis zu Krämpfen steigern kann, werden Pupille, Darm und Blutgefäße im Sinne einer sympathischen Reizung beeinflußt, die Pupille erweitert, der Darm gehemmt, die Blutgefäße verengt. Außerdem sieht man am Herzen eine digitalisartige Wirkung, es kommt am isolierten oder in situ schlagenden Froschherzen zu systolischem Herzstillstand. Diese Wirkungen sind an einen Körper aus der Gruppe der Glykoside geknüpft und peripherer Natur, werden also auch an isolierten Organen beobachtet. Näher untersucht ist

die Wirkung auf das isolierte Gefäß nach der Methode von v. Frey-O. B. Meyer durch Loening (7) und die Wirkung auf den isolierten Darm und Uterus von Hirz (8). Am intakten Tier fällt der Unterschied der Wirksamkeit innerer und subkutaner Gaben auf, besonders in bezug auf die Giftigkeit ist die Differenz außerordentlich groß. Wir mußten daher, um auffällige, der Analyse zugängliche Wirkungen zu erhalten, die Substanz intravenös geben, und zwar geschah dies in Form eines gereinigten Extraktes aus der Wurzel, in Form des Uzarons, das, von konstanter Wirksamkeit, der arzneilichen Anwendung dient. Die Wirkung auf den Blutdruck kommt aber auch bei arzneilicher Anwendung, gewissermaßen als Nebenwirkung, und zwar als erwünschte, in Betracht; doch soll hier nur die Wirkung als solche in theoretischer Hinsicht diskutiert werden.

1. Die Wirkung von Uzaron auf den Blutdruck.

Nach der intravenösen Zufuhr von einem halben oder ganzen Kubikzentimeter einer 1—2%igen Lösung von Uzaron hebt sich der Blutdruck stark und hält sich einige Zeit auf dieser Höhe. Die Wirkung hält etwas längere Zeit an als beim Adrenalin, dann erfolgt ein allmählicher Abfall bis zur normalen Höhe. Nach einem Kubikzentimeter dieser Lösung ist die Blutdrucksteigerung schon recht erheblich und kann so groß wie der normale Druck sein, so daß sich der Carotisdruck auf das Doppelte hebt. Dabei treten große langsame Pulse auf, die der Kurve manchmal das gewöhnliche Bild einer Blutdrucksteigerung verleihen, häufig aber erst etwas verspätet einsetzen, und die sicherlich zum Teil die Folge einer Vagusreizung durch die Drucksteigerung sind. In den meisten Fällen aber zeigt das Pulsbild noch eine weitere Veränderung, kurze Zeit, etwa 1 Minute nachdem der Blutdruck sich auf die neue Höhe eingestellt hat, treten zu den langsamen großen Pulsen in regelmäßiger Folge Senkungen des Druckes hinzu, so daß das Pulsband auf der Kurve von einem bestimmten Augenblick an eine viel größere Breite aufweist, z. B. doppelt oder dreimal so breit erscheint, als es vorher bei den großen regelmäßigen Pulsen war, die schon zu einer Verbreiterung des Bandes der Pulse auf der Kurve geführt hatten. Durchtrennt man jetzt die Vagi auf beiden Seiten, so hören diese großen Pulse auf und machen kleinen frequenten Platz, aber häufig kommt es zu einer neuen außerordentlichen Steigerung des Druckes; manchmal bleibt der Druck nach der Vagusdurchtrennung unverändert oder sinkt in geringem Maße. In einigen Versuchen gaben wir Atropin, um diese Vaguspulse zu be-

seitigen oder zu verhindern, und dabei fiel es uns auf, daß die Pulse nach mehreren Uzaroninjektionen wieder deutlich größer geworden waren; als der Vagus elektrisch gereizt wurde, stellte sich heraus, daß er wieder auf den elektrischen Reiz ansprach. Wir haben dieses antagonistische Verhalten dann in einigen Versuchen genauer untersucht und dasselbe mehrere Male hintereinander an demselben Tier beobachten können. Häufig zeigte sich, daß der elektrische Vagusreiz erst etwas verspätet wirksam wurde oder daß später noch einmal eine Senkung des Druckes eintrat, nachdem der Erfolg der Vagusreizung schon vorüber war. — Gleichzeitig treten bei einer etwas größeren Dosis Uzaron Krämpfe auf, die meist zuerst den klonischen, dann nach einer kurzen Pause den tonischen Charakter aufweisen. Größere Gaben eines Narkotikums können das Auftreten der Krämpfe verhindern, doch sind bei dem meist verwandten Urethan schon erhebliche Dosen nötig, um die Krämpfe auch nach starken Uzarongaben zu verhindern. Das Urethan gaben wir dabei in 10%iger Lösung intravenös. Schon diese Verhinderung der Krämpfe durch große Gaben eines narkotisierenden Stoffes spricht für den zentralen Ursprung der Krämpfe, beweisend dafür ist das Ausbleiben nach Rückenmarksdurchschneidung und das Freibleiben einer Pfote nach Durchtrennung des zugehörenden Ischiadikus. In einigen Versuchen haben wir die Krämpfe durch Kurarisierung des Tieres verhindert, und dabei wurde beobachtet, daß nach der Uzarongabe wieder spontane Atembewegungen zu sehen waren und daß weiterhin auch wieder spontane Bewegungen auftraten. Es konnte also auch ein antagonistisches Verhalten des Uzarons gegenüber dem Kurare festgestellt werden.

2. Die Ursache der Blutdrucksteigerung nach Uzaron.

Die Steigerung des Blutdruckes nach intravenöser Uzaroninjektion ist durch eine Kontraktion der kleinen Arterien bedingt, in ähnlicher Weise wie die Blutdruckerhöhung nach Adrenalin. Der periphere Charakter dieser Drucksteigerung geht daraus hervor, daß auch nach Rückenmarksdurchschneidung auf Uzaron ein Anstieg des Carotisdruckes erfolgt. Außerdem hat Loening (1) nach der von Frey-O. B. Meyerschen Methode an Blutgefäßstreifen die direkte Einwirkung zeigen können.

Wir geben in den zwei folgenden Versuchen Belege für die periphere Natur der Blutdrucksteigerung. Der erste Versuch wurde nach Halsmarkdurchtrennung vorgenommen, im zweiten wurde noch außerdem das Mark peripherwärts zerstört, um auch die im Rücken-

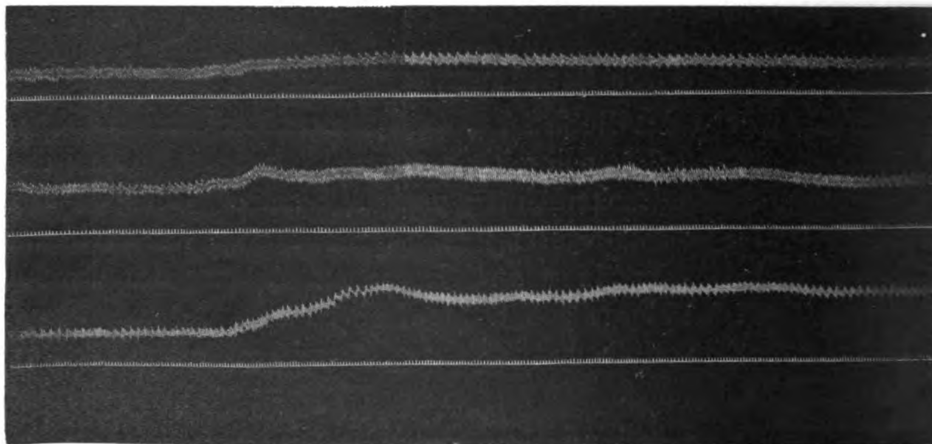
mark gelegenen untergeordneten vasomotorischen Zentren auszuschließen, die z. B. nach Strychnin auf den Erstickungsreiz hin in Aktion treten.

Versuch 1.

Kaninchen, ♀, 1450 g, in Äthernarkose Halsmark durchtrennt, künstliche Atmung (Pendeltrichter).

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	22	
1/2	22	
1	22	1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
1 1/2	36	
2	52	
3	46	
4	51	
5	47	
8	31	
8 1/2	31	
9	31	1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
9 1/2	42	
10	41	
11	37	
12	38	
13	33	
16	16	
16 1/2	17	
17	17	1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
17 1/2	24	
18	26	
19	24	
20	24	
21	21	

Kurve zu Versuch 1.



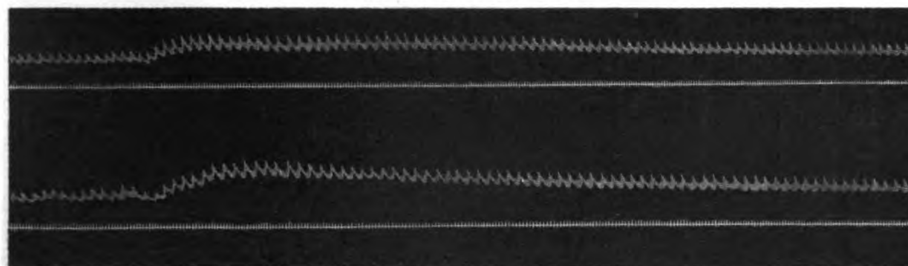
Kaninchen, weiblich, 1450 g. Halsmark in Äthernarkose durchtrennt. 1 unten, 2 Mitte, 3 oben.
1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene auf jeder Kurve.

Versuch 2.

Kaninchen, ♂, 1100 g, 1,5 g Urethan intravenös; Halsmark durchtrennt und Rückenmark zerstört. Künstliche Atmung (Pendeltrichter).

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	10	
1/2	10	1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
1	34	
1 1/2	40	
2	36	
3	32	
4	28	
5	26	
8	10	
8 1/2	10	1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
9	30	
9 1/2	29	
10	30	
11	28	
12	24	
13	22	

Kurve zu Versuch 2.



Kaninchen, männlich, 1100 g, 1,5 g Urethan intravenös, Halsmark durchtrennt und Rückenmark zerstört. 1 unten, 2 oben.
1 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene auf beiden Kurven.

Uzaron hebt also durch periphere Einwirkung auf die Gefäße den Blutdruck.

3. Das Pulsbild nach Uzaron.

Die folgenden Versuche zeigen den Anstieg des Blutdruckes nach Uzaroninjektion und das gleichzeitige Auftreten von großen langsamen Pulsen. Sie wurden mit dem vervielfältigten Quecksilbermanometer geschrieben, wenn nichts anderes vermerkt ist. Man sieht,

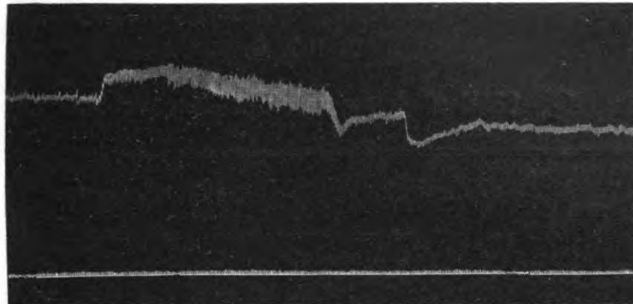
daß zunächst nach Anstieg des Druckes Vaguspulse auftreten, die dann später durch häufige regelmäßige Drucksenkungen unterbrochen werden.

Versuch 3.

Kaninchen, ♀, 1850 g, ohne Narkose.

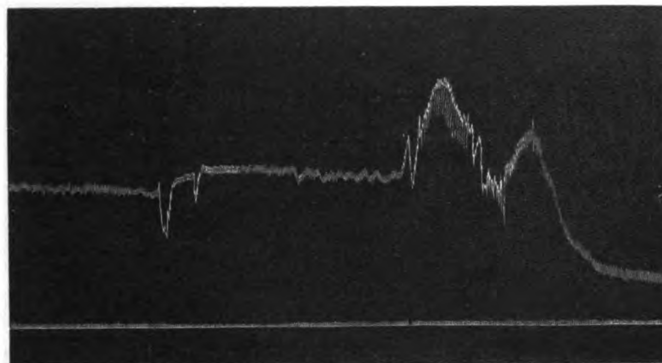
Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	124	
1	122	1,5 mm Pulshöhe
2	122	
3	122	1 ccm 2%iges Uzaron
1/2	122	1,5 mm Pulshöhe
4	138	4 » »
5	140	4 » »
6	138	8 » »
7	132	7 » »
8	124	8 » »
9	124	7 » »
10	116	8 » » ; Vagotomie beiderseits
11	106	2-3 » »
12	110	1 ccm 5%iges Atropin intravenös
13	94	2 mm Pulshöhe
14	100	
15	100	2—3 mm Pulshöhe
16	98	
17	98	
18	98	
19	98	
20	96	
21	95	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 neg.
22	91	Unruhe
23	101	»
24	104	»
25	108	
26	108	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 neg.
27	104	
28	104	2—3 mm Pulshöhe
29	102	1 ccm 2%iges Uzaron
30	156	10 mm Pulshöhe, klonische Krämpfe
31	112	» »
32	102	keine Krämpfe mehr
33	128	6 mm Pulshöhe, tonischer allg. Krampf
34	68	
35	38	
36	30	
37	26	
38		+

Kurve zu Versuch 3.



Kaninchen, ♀, 1800 g — 1 ccm 2%iges Uzaron — beiderseits Vagotomie — 1 ccm 5%iges Atropin — V.-R. R.-A. 0 cm

Kurve zu Versuch 3.



V.-R. R.-A. 0 cm — Unruhe — V.-R. R.-A. 0 cm — 1 ccm 2%iges Uzaron — klon. Krämpfe — ton. Krampf — keine Krämpfe — V.-R. R.-A. 0 cm

In diesem Versuch sinkt nach der Vagotomie der Druck etwas ab, während die großen Pulse kleineren Platz machen. An dem Pulsbild ändert die Atropingabe nach der Vagusdurchtrennung nichts mehr, die Vagusreizung war also hier zentraler Natur. Nach der zweiten Uzaroninjektion treten Krämpfe auf, erst klonische, dann tonische, die den Tod herbeiführen. Das gleiche Verhalten zeigt der folgende Versuch.

Versuch 4.

Kaninchen, ♀, 1300 g, 1,2 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	112	1 mm Pulshöhe
1/2	110	1 » » ; 1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
1	140	2 » »
1/2	144	7 » » ; Vagotomie beiderseits
2	160	1 1/2 » »
1/2	173	1 1/2 » » ; 1 ccm 0,5%iges Atropin intraven.
3	173	1 1/2 » »
1/2	172	
4	171	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 neg.
1/2	172	
5	172	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
1/2	104	Krämpfe
6	28	+

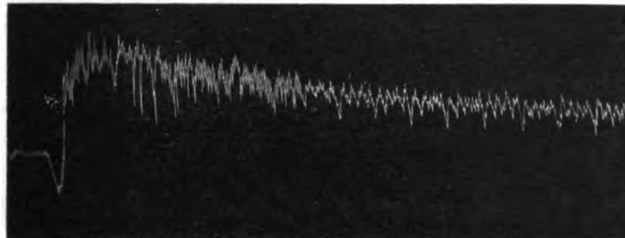
Nur unterscheidet sich dieser Versuch vom vorhergehenden dadurch, daß nach Vagusdurchschneidung der Blutdruck weiter in die Höhe geht. Die folgende Atropinlähmung der Vagusperipherie ändert nichts mehr an dem Pulsbild. Man kann nun in diesen beiden Versuchen den Einfluß der späteren Vagusdurchschneidung auf den Blutdruck, einmal in erhöhendem Sinne, das andere Mal in herabsetzendem, mit der Änderung der Pulszahl in Zusammenhang bringen; denn in dem letzten Versuch war das Aussetzen des Pulses besonders ausgeprägt, fällt dieser fort, so wird mehr Blut gefördert als vorher. — Im vorhergehenden Versuch dagegen waren die langsamen Pulse sehr regelmäßig und haben scheinbar mehr Blut gefördert als die kleinen nach der Vagusdurchtrennung. Aber derartige Erwägungen treffen für den folgenden Versuch nicht zu: hier führte die Vagotomie zu einer außerordentlichen Drucksteigerung, und die Pulse wurden gleichzeitig viel seltener.

Versuch 5.

Großes Kaninchen, ohne Narkose. Einfaches Hg-Manometer.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	112	0,5 ccm 1%iges Uzaron intravenös, 2 mm Pulshöhe
1	131	2 mm Pulshöhe
11	113	2 » » 1 ccm 1%iges Uzaron intravenös
12	138	3 » »
30	104	1½ » » 5 ccm 2% iges Uzaron rektal
50	86	1 » »
75	100	
76	92	1 » » Vagotomie beiderseits
78	158	9 » »
80	118	2 » »
100	120	2 » »
112	120	2 » » 1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
113	144	10 » »
125	138	9 » »
129	134	8 » » 1 ccm 5%iges Atropin intravenös
130	98	½ » »
140	114	½ » »
160	116	2 » »
165	128	5 » » Vagusreiz positiv
166	130	5 » » » »
167	130	5 » » » »
171	130	5 » »

Zwei Pulsbilder aus Versuch 5.



Vagotomie beiderseits

Kaninchen hat schon einige Gaben Uzaron erhalten.



1 ccm

2%iges Uzaron intravenös (bei vagotomierten Tier)

Außer dieser starken Blutdrucksteigerung durch die Vagotomie und dem Auftreten von großen langsamen Pulsen ist der Versuch dadurch bemerkenswert, daß nach der dritten intravenösen Uzarongabe, nachdem die Vagi beiderseits durchschnitten waren, gleichzeitig mit der Hebung des Druckes ausgesprochene »Vaguspulse« auftreten. Diese können hier nicht durch zentrale Vagusreizung durch die Druckerhöhung ausgelöst sein, sondern müssen im Herzen selbst ihren Ursprung haben. In den anderen Versuchen hob die Durchschneidung des Vagus die Vaguspulse prompt auf, hier traten sie erst nach diesem Eingriff so recht in den Vordergrund und waren bei der folgenden Uzarongabe wieder außerordentlich stark ausgeprägt. Diese großen langsamen Pulse blieben lange Zeit bestehen und werden wieder von häufigen tiefen Senkungen des Druckes unterbrochen. Es muß also dem Uzaron eine periphere Einwirkung auf das Herz in der Weise zukommen, daß große langsame Pulse auftreten, die zu wiederholten Senkungen des Druckes führen. In anderen Fällen hören die Vaguspulse nach der Durchtrennung des Nerven auf, und es handelt sich dabei wohl um eine reflektorische Erregung des Vaguszentrums durch die Drucksteigerung, zu der sich eine direkte zentrale Reizung durch das Uzaron dazugesellen kann. Daß peripher im Herzen Veränderungen gesetzt werden, welche zu dem Auftreten von langsamen Pulsen führen, wird auch noch aus den folgenden Versuchen hervorgehen; es wird sich zeigen, daß nach Vagusreizung häufig eine langdauernde Nachwirkung bestehen bleibt.

4. Der Antagonismus von Uzaron und von Atropin.

Der letzte Versuch zeigte am Schluß, daß einige Zeit nach der Eingabe von 1 ccm 5%igen Atropins der elektrische Reiz des Vagus wieder von Erfolg war, nachdem das Tier vorher größere Mengen von Uzaron erhalten hatte. Eine solche elektrische Prüfung der Erregbarkeit der Vagusperipherie wurde vorgenommen, weil die Pulse, die zuerst nach der Atropinisierung ganz klein waren, allmählich wieder an Höhe zunahmen. In den folgenden Versuchen wurde diese Wiederherstellung der elektrischen Erregbarkeit des Vagus durch Uzaron nach vorheriger Lähmung durch Atropin genauer verfolgt.

Versuch 6.

Großes Kaninchen, ohne Narkose; Gummimanometer, nachher in Zentimeter Hg geeicht.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	110	Häufige Unruhe
5	110	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
6	130	
10	108	Vagotomie rechts
11	132	Vagusreiz rechts positiv, Senkung bis 95
13	114	Vagotomie links
14	120	Vagusreiz links?
20	120	Vagusreiz links positiv, Senkung bis 70
22	125	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
23	125	
26	112	Vagusreiz links positiv, Senkung bis 55
30	122	0,5 ccm 5%iges Atropin intravenös
31	78	
34	108	
35	110	Vagusreiz links negativ
38	110	» » »
40	102	
45	106	
50	98	
60	90	
65	88	
69	84	Vagusreiz links positiv, Senkung bis 70
70	85	

Hier trat bei einem Tier, welches große Gaben von Uzaron erhalten hatte, 3/4 Stunden nach der Injektion von 0,5 ccm 5%iger Atropinlösung die Erregbarkeit des Vagus wieder ein. Direkt nach der Atropingabe war der Vagusreiz ohne Erfolg. In den folgenden Versuchen wurde dann nach der Atropinisierung Uzaron zugeführt.

Versuch 7.

Großes Kaninchen, ohne Narkose; Gummimanometer, nachher in Zentimeter Hg geeicht.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	110	
5	110	1 ccm 5%iges Atropin intravenös
7	50	
9	95	Vagusreiz negativ, Unruhe
13	95	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
14	112	Vagotomie rechts
15	112	Vagusreiz negativ
16	115	Vagotomie links
17	140	Große Pulse
18	140	Vagusreiz positiv, Senkung bis 115
21	132	» » » » 100
23	122	» » » » 92
27	110	
30	122	
32	120	» » » » 89
40	128	» » » » 90
43	120	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
45	140	Vagusreiz positiv, Senkung bis 98

Auch in diesem Versuch wurde der Vagusreiz nach Uzaronzufuhr wieder wirksam, nachdem der Nerv durch 1 ccm 5%igen Atropins gelähmt worden war. Es wurde also auch hier eine recht erhebliche Dosis Atropin verabfolgt; denn, wie bekannt, sind sehr viel kleinere Gaben zur vollständigen Vaguslähmung ausreichend.

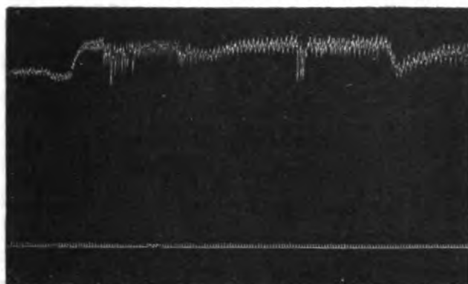
Versuch 8.

Kaninchen, ♀, 1950 g, 2,2 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	120	0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös, Pulshöhe 2 mm
1/4	139	Große regelmäßige Pulse, 5 mm hoch
1/2	136	Große unregelmäßige Pulse, bis 15 mm hoch
1	132	Vagotomie beiderseits, Pulse darauf 2 mm hoch
2	139	0,5 ccm 0,5%iges Atropin
2 1/2	135	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg. Pulshöhe 2 mm
3	132	» » neg.
3 1/2	132	0,5 ccm 2% Uzaron intravenös
4	134	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm, ab und zu geprüft, stets negativ

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
5	134	
6	140	
7	142	
8	140	
9	134	
10	134	
11	115	Vagusreiz immer noch neg.; 0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös
$11^1/_2$	125	
12	130	Vagusreiz?
13	135	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos., Senkung bis 104
$13^1/_2$	124	» » pos., » » 93, darauf während 7 Pulsen Erholung, dann steiler Druckabfall, Tod

Pulsbild aus Versuch 8, Anfang.



0,5 ccm 2%iges Uzaron — Vagotomie beiderseits — 0,5 ccm 0,5%iges Uzaron

Kaninchen, ♀, 1950 g, 2,2 g Urethan intravenös.

Hier stellte sich die Erregbarkeit der Vagusperipherie nach 11 Minuten nach der Atropingabe — 0,5 ccm 0,5% — wieder her, nachdem $^1/_2$ ccm 2%iger Uzaronlösung schon vor der Atropininjektion und zweimal nachher gegeben wurde.

Versuch 9.

Kaninchen, ♀, 1000 g, 0,5 g Urethan intravenös, Vagi durchtrennt.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	130	Vagusreiz Roll.-Abst. 16 cm pos., Senkung bis 114
$^1/_2$	128	» » 18 » » » » 120
	128	» » 20 » » » » 122
1	127	» » 22 » neg.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
2	124	1 ccm 0,5%iges Atropin intravenös
2½	124	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.
3	124	
4	121	
5	119	
6	114	0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös
6½	162	
7	170	
7½	170	Große langsame Pulse
8½	etwa 140	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm?, starke Schwankungen des Druckes
9	130	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos., Senkung bis 120, im übrigen wieder gleichmäßiger Druck und kleine Pulse
10	122	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos., Senkung bis 110
		» » 10 » neg.
		» » 5 » »
11	110	» » 0 » pos., Senkung bis 96
11½	109	1 ccm 0,5%iges Atropin intravenös, Senkung bis 90, Steigerung bis 122, Vagusr. Roll.-Abst. 0 cm neg.
12	115	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
12½	160	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.
		Darauf Krämpfe, Drucksenkung, Tod

In diesem Versuch haben wir wie in den folgenden vor der Atropininjektion die Reizschwelle des Vagus ermittelt, um festzustellen, wie weit die Herstellung der Erregbarkeit des Vagus geht. Wir sehen hier eine teilweise Wiederherstellung der Erregbarkeit, hätten aber bei einigem Zuwarten sicher eine Erholung von der Lähmung konstatieren können in dem Ausmaß, daß die alte Reizschwelle wieder hergestellt würde. Denn daß es eine so weitgehende Erholung von der Atropinlähmung gibt, zeigt der folgende Versuch.

Versuch 10.

Kaninchen, ♂, 1400 g, 1,5 g Urethan intravenös. Vagusreiz links.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	104	
1	104	Vagotomie beiderseits
2	110	Vagusreiz Roll.-Abst. 25 neg.
2½	112	» » 21 pos., Senkung bis 109

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
	112	Vagusreiz Roll.-Abst. 25 neg.
	112	» » 22 pos., Senkung bis 109
3	112	1 ccm 0,5%iges Atropin intravenös
4	112	Vagusreiz Roll.-Abst. 22 neg.; fortgesetzt Unruhe
		» » 14 » » »
		» » 7 » » »
5	118	» » 0 » » »
7	116	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös
8	134	
9	146	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 neg.
10	140	» » 0 pos., Senkung bis 130
11	128	» » 0 » » » 112
11½	112	» » 10 » » » 84
12½	49	» » 22 » » » 44
14	36	Große langsame Pulse, weitere Senkung, Tod

Die Reizschwelle lag hier bei 22 cm Rollenabstand, 1 ccm 0,5%ige Atropinlösung machte den Vagus unerregbar; nach 1 ccm 2%igen Uzarons war der Vagus wieder für den elektrischen Strom bei Roll.-Abst. 22 cm erregbar.

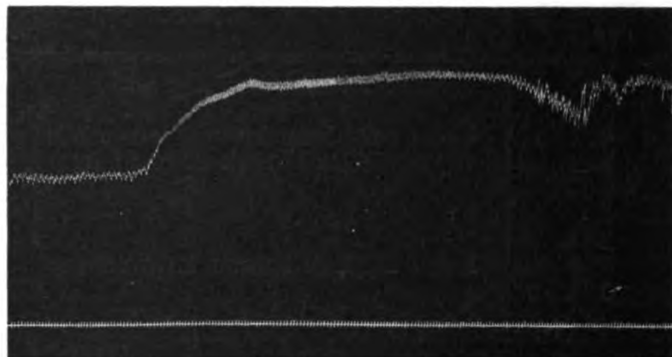
Wir haben uns übrigens überzeugt, daß nach einer Gabe von 0,5 ccm einer 0,5%igen Atropinlösung ohne Uzaronzufuhr eine Wiederherstellung der Erregbarkeit in 52 Minuten bei einem Kaninchen von 1800 g nicht eintrat, daß also weder nach der angewandten kleinen Gabe von Atropin, noch viel weniger natürlich nach dem Zwanzigfachen derselben eine spontane Erholung in den hier in Betracht kommenden Zeiten eintritt.

Versuch 11.

Kaninchen, ♂, 1100 g, 0,6 g Urethan intravenös, beide Vagi durchtrennt.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	110	Pulshöhe 1 mm
		Vagusreiz Roll.-Abst. 14 cm pos., Senkung bis 94
		» » 20 » neg.
		» » 18 » »
1	110	» » 16 » pos., Senkung bis 97
1½	110	Pulshöhe 1 mm, 1 ccm 0,5%iges Atropin intravenös
2	96	» 1 » , Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.
2½	102	1 ccm 2%iges Uzaron intravenös, Pulshöhe 1 mm
3	159	Pulshöhe 3 mm
3½	164	» 3 »
4	170	» 3 »
4½	170	» 2 » , Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos.: fortgesetzt Vaguspulse, Senkung bis 140, Schwankungen des Druckes
5¾	161	Immer noch langsame große Pulse und Schwankungen des Druckes; jetzt Krämpfe, Druck sinkt und schwankt stark, Tod.

Kurve aus Versuch 11.



1 ccm 2%iges Uzaron intravenös — Vagusreiz R.-A. 0 cm neg. — Vagusreiz R.-A. 0 cm pos. (Nachwirkung)

Kaninchen, ♂, 1100 g; 0,6 g Urethan intravenös, beide Vagi durchtrennt, 1 ccm 0,5%iges Atropin intravenös, Vagusreiz R.-A. 0 cm negativ.

Wieder fand eine Wiederherstellung der Erregbarkeit des Vagus für den elektrischen Reiz nach der Atropinlähmung statt. Dabei werden die Pulse schon wieder größer, ehe der Vagus auf den elektrischen Reiz anspricht. (Tetanisierende Ströme eines kleinen Induktoriums, dessen primärer Kreis mit zweimal zwei Salmiakelementen gespeist wurde.) Interessant ist hier, daß nach der ersten wieder erfolgreichen Vagusreizung fortgesetzt große Pulse auftreten, die längere Zeit bestehen bleiben, nachdem die Reizung schon ausgesetzt worden war. Noch deutlicher tritt diese Nachwirkung der Reizung, die man unter solchen Umständen beobachten kann, in dem folgenden Versuch hervor.

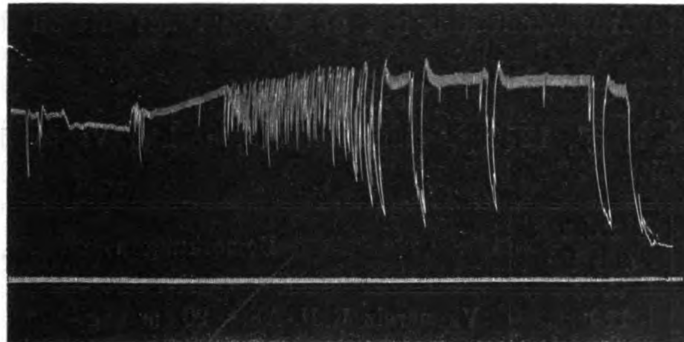
Versuch 12.

Kaninchen, ♂, 1900 g, 4 g Urethan intravenös. Vagi durchtrennt. Vagusreiz Roll.-Abst. 19 cm negativ, 18 cm positiv; erhält 0,5 ccm 0,5%iges Atropin intravenös, darauf Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm negativ, dann 0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös, Vagusreiz bleibt zunächst negativ. Darauf gerinnt das Blut in der Kanüle. Nach der Reinigung ist Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm wieder von Erfolg, daher wird noch ein Versuch angeschlossen.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	118	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos., Senkung bis 70
1/2	114	» » 18 » » » » 86
1	116	0,5 ccm 0,5%iges Atropin intravenös
1 1/2	106	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm neg., Roll.-Abst. 0 cm neg.
2	105	0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös
2 1/2	116	(nach einigen Schwankungen)

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
3	124	Vagusreiz Roll.-Abst. 0 cm pos., kurze Senkung bis 104
$3^1/_2$	132	» » 0 » » sofort » » 92, daran anschließend lange Zeit tiefe Senkungen bei großen Pulsen
4	139—86	
5	142—88	
$5^1/_2$	146—100	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm etwas verspätet pos., Senkung bis 81
6	148	Vagusreiz Roll.-Abst. 10 cm pos., sofort Senkung bis 52, nach einigen Pulsen nochmals bis 48, dann wieder kleinere regelmäßige Pulse ohne Druckschwankungen
$6^3/_4$	141	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm = sofort Senkung bis 110, nach einigen Pulsen bis 42, dazwischen Erholung bis 138
8	140	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 = sofort Senkung bis 114, dann während 10 Pulsen 141, dann nochmals Senkung bis 48
9	137	regelmäßige Pulse
10	138	Vagusreiz Roll.-Abst. 15 cm = sofort Senkung bis 110, dann während 7 Pulsen 134, dann nochmals Senkung bis 38
11	130	0,5 ccm 0,5%iges Atropin intravenös, Senkung, Tod

Kurve zu Versuch 12.



Kaninchen, männlich, 1900 g, 4 g Urethan intravenös, auf der Kurve = Vagusreiz, R.-A. = Rollenabstand, V.-R. = Vagusreiz, + = mit, — = ohne, (+) = mit verspätetem Erfolg.

In diesem Versuch konnte zweimal die Erholung des Vagus konstatiert werden, beide Male nach einer Gabe von 0,5 ccm 5%igem Atropin. Wieder traten im Anschluß an eine erfolgreiche Vagusreizung durch lange Zeit außerordentlich große langsame Pulse auf. Im weiteren Verlauf des Versuches beobachtet man nun ein eigentümliches Verhalten des Pulses derart, daß sofort nach der Reizung ein Sinken des Blutdruckes zu konstatieren ist, daß sich dann der Druck vielleicht während zehn Pulsen auf der normalen Höhe hält, daß dann aber eine abermalige tiefe Senkung des Druckes eintritt, welche die sofortige an Stärke weit übertrifft. Es wird also die Vagusperipherie, oder vorsichtiger ausgedrückt, das Herz in einen Zustand einer gewissen Labilität durch Uzaron versetzt, der darin besteht, daß eine Vagusreizung durch den elektrischen Strom nach vorheriger Atropinlähmung wieder wirksam wird, daß aber gleichzeitig dieser Reiz eine langdauernde Nachwirkung entfaltet oder eine zweimalige Wirkung aufweist, so daß nach kurzer Erholung des Blutdruckes von der Senkung während des Vagusreizes eine nochmalige tiefe Senkung des Druckes eintritt; diese zweite Senkung kann bei weitem erheblicher sein als der momentane Erfolg der Vagusreizung selbst. Auch vorher sahen wir schon am vagotomierten Tier ohne Atropininjektion, daß Uzaron langdauernd große langsame Pulse hervorrufen kann. Es tritt also nach Uzaron ein Zustand ein, welcher Ähnlichkeit mit einer Überempfindlichkeit des Vagus besitzt, der aber nicht identisch mit einer Vagusreizung ist. Wir prüften daher die Erregbarkeit des Vagus gegen den elektrischen Strom, doch ließ sich eine erhöhte Ansprnchsfähigkeit des Vagus auf diesen Reiz nicht nachweisen.

Versuch 13.

Kaninchen, ♂, 1250 g, ohne Narkose, rechter Vagus durchtrennt, peripher gereizt.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0	110	Vagusreiz Roll.-Abst. 20 cm neg.
1	112	» » 18 » »
$1^1/_2$	112	» » 16 » pos.
$1^3/_4$	112	» » 17 » »
2	112	» » 18 » (lange) pos.
$2^1/_4$	112	» » 19 » neg.
$2^1/_2$	114	0,5 ccm 2%iges Uzaron in die Ohrvene
3	136	Vagusreiz Roll.-Abst. 19 cm neg.
$3^1/_4$	140	» » 18 » »
$3^1/_2$	141	» » 17 » pos.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
4	136	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm (lange) pos., dauernd große langsame Pulse
$4^1/_4$	142—110	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm pos.
5	170—124	Vagotomie links, Pulse sofort klein, 1 mm hoch
$5^1/_2$	175	Unruhe
6	170	Vagusreiz Roll.-Abst. 18 cm neg.
$6^1/_2$	157	» » 17 » pos.
7	148	» » 17 » » gleich darauf Krämpfe, Druck sinkt, Lungenödem, Tod

Die Reizschwelle des Vagus blieb unbeeinflußt durch die Uzaroninjektion. Es handelt sich also weder um eine periphere Vagusreizung noch um eine Erhöhung der Erregbarkeit des Herzhemmungsnerven; jedenfalls wird das Herz in einen Zustand versetzt, in welchem es zu langsamen Pulsen und zu zeitweisem Aussetzen eines Schlages neigt. Als Erklärungsmöglichkeit für diese Erscheinung kommt eine Störung der Überleitung, eventuell eine Kammerautomatie in Betracht. Wir haben daher eine Reihe von Versuchen unternommen, die zur Klarstellung dieses Punktes dienen sollen und über welche später bei Beschreibung der Herzwirkung näher eingegangen werden soll. Daß gerade im Anschluß an eine Vagusreizung derartige Zustände eintreten können, ist bekannt, und es sei hier nur auf diese Möglichkeit hingewiesen. Die einfache Verzeichnung des Blutdruckes genügt ja zur Analyse derartiger Verhältnisse nicht, und wir erwähnen die Wirkung von Uzara auf das Herz nur deswegen, weil sich hier schon Anzeichen einer Herzwirkung auf der Blutdruckkurve finden. Denn wir stoßen auf eine Beeinflussung des Zirkulationsapparates durch Uzara, die gewisse Ähnlichkeiten mit der Digitaliswirkung zeigt; nur scheint bei Uzara die Gefäßwirkung vorzuherrschen und die Änderungen des Herzschlages selbst erst in zweiter Linie zu kommen. Wir hätten es danach mit einem Körper zu tun, der etwa zwischen Adrenalin und Digitalis in seiner Wirkung stände.

5. Anhang. Der Antagonismus von Uzaron und von Kurare.

Als in einem Versuch zur Unterdrückung der Krämpfe vor der Uzaroninjektion Kurare gegeben worden war, fiel es auf, daß nach einiger Zeit — nach wiederholten Uzaroneinspritzungen — das Tier wieder spontane Bewegungen mit den Nasenflügeln ausführte, wie sie als Mitbewegungen bei der spontanen Atmung auftreten. Gleich-

zeitig sah man trotz der künstlichen Atmung (Apparat von H. Meyer) spontane Atembewegungen des Thorax sich einstellen. Da nun die Atmung die am spätesten bei der Kurarelähmung aufhörende und beim Nachlassen der Wirkung zuerst wieder auftretende Bewegung ist, deutete dies auf ein Verklingen der Kurarewirkung. Es wurde daher die Reizung des Ischiadikus vorgenommen, und in der Tat zeigte sich der Nerv wieder mit Erfolg reizbar. (Versuch 14.) Auch der folgende Versuch weist ein Nachlassen der Kurarewirkung nach Uzaroninjektion auf.

Versuch 15.

Bei einem großen Kaninchen, welches künstlich geatmet wurde (Apparat von H. Meyer) führte die zweimalige Injektion von je 0,5 ccm 1%iger Kurarelösung zum Aufhören der Atmung. 9 Minuten nach der ersten und 3 Minuten nach der zweiten Kurareinjektion wurde 0,5 ccm 2%ige Uzaronlösung intravenös gegeben, worauf der Blutdruck in mäßiger Weise anstieg, dabei wurden die Pulse größer. 25 Minuten nach der Uzarongabe traten spontane Bewegungen auf, die mit Schwankungen des Blutdruckes einhergingen. Es wurde darauf wieder zweimal Kurare, je 0,5 ccm 1%ig, gegeben, worauf die Bewegungen aufhörten. Nach einer weiteren Injektion von Uzaron, 1 ccm 2%ig, hob sich der Blutdruck, aber erst nach der doppelseitigen Vagotomie trat eine starke und anhaltende Blutdrucksteigerung hervor, während deren sehr große langsame Pulse bestanden. (Ein derartiges Pulsbild wurde schon oben, z. B. bei Versuch 5, beschrieben.)

Es handelte sich bei den Versuchen um zwei verschiedene Kurarepräparate, welche beide eine starke Wirksamkeit besaßen. Wir wollten nun in den folgenden Versuchen die Wiederherstellung der Erregbarkeit des Ischiadikus feststellen, dies gelang uns zunächst in den beiden nächsten Versuchen nicht.

Versuch 16.

Kaninchen ♀ 1250 g, künstliche Atmung (Pendelrichter.)

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Injektion in die Ohrvene
0	100		
1	98		0,5 ccm 1%iges Kurare
2	97	Atmung steht	
2¼	150	Streichen der Bauchhaut	
3	100	rechter Ischiadikus durchtrennt	
5	109	Ischiadikusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.	
5¼	108		0,5 ccm 2%iges Uzaron

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen	Injektion in die Ohrvene
6	120	große langsame Pulse	
6½	120	Ischiadikusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.	
7½	122		0,5 ccm 2%iges Uzaron
8	102	» » »	
10	80	» » »	
11	70	» » »	
12	80	» » »	
14	86	» » »	
15	88		0,5 ccm 2%iges Uzaron
16	86	» » »	
17	68	» » »	
18	50	» » »	
18½	50		0,5 ccm 2%iges Uzaron
19	60	» » »	
20	50	» » »	
21	50	» » »	
21½	50		0,5 ccm 2%iges Uzaron
22	54		
22½	49	» » »	
23½	42		0,5 ccm 2%iges Uzaron
24½	35	» » »	
25	35	» » »	
26	12	» » »	

Versuch 17.

Kaninchen, ♀, 1250 g, künstliche Atmung, Pendeltrichter, Ischiadikusreiz bei Rollenabstand 50 cm positiv.

Nach Min.	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
0		0,3 ccm 1%iges Kurare intravenös. Atembewegungen stehen
3	90	Ischiadikusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg.
4½	92	0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös
5	122	große langsame Pulse, Druck zwischen 138 und 98
5½	116	Ischiadikusreiz Roll.-Abst 0 cm neg.
6½	140	spontane Bewegungen
7½	143	0,5 ccm 2%iges Uzaron intravenös
8	150	
8½	122	Ischiadikusreiz Roll.-Abst. 0 cm neg., dabei krampfhafte Bewegungen.
9	80	
9½	18	Tod

Hier traten spontane Bewegungen auf, ohne daß der Ischiadikus für unsere Ströme erregbar war, nachdem der Kuraresierung wiederholte Uzaroninjektionen gefolgt waren. In deutlicher Weise konnten wir aber wieder im folgenden Versuch die Wiederherstellung der Erregbarkeit des Ischiadikus durch Uzaron nach der Kurarelähmung konstatieren.

Versuch 18.

Kaninchen, ♀, 1450 g; 2 g Urethan in 10%iger Lösung in die Ohrvene; künstliche Atmung (Pendeltrichter). Rechts Ischiadikus durchtrennt; peripher gereizt, reagiert er bei Rollenabstand 22 cm gerade, bei 20 cm mit deutlichem Tetanus.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Injektion (Ohrvene)	Bemerkungen
11,15 Uhr	95		
11,25	102		
11,26		1,0 cm 0,5%iges Kurare (frisch)	
11,27			Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = —
11,30	104		Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = —; Vaguspulse
11,31			Atmung steht
11,34		0,25 ccm 2%iges Uzaron	
11,35	110		Vaguspulse bei hohem Druck, Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = —; Nasenflügel spielen etwas
11,37		0,25 ccm 2%iges Uzaron	Spontane Atemzüge! Nasenflügel bewegen sich
11,38			Sehr seltene Pulse. Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = Anfangszuckung
11,40	122		Spontanatmung
11,41		0,25 ccm 2%iges Uzaron	
11,42			Ausgiebige Atemzüge. Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = Anfangszuckg.
11,45	132	0,25 ccm 2%iges Uzaron	Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = Anfangszuckung
11,50	128		Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = starke Anfangszuckung
11,55	132		Isch.-R. Roll.-Abst. 0 cm = Tetanus; 5 cm = Tetanus; 10 cm = Anfangszuckung
12,00	126		Pulsbild normal; Isch.-R. Roll.-Abst. 10 cm = + +; 20 cm = +; 25 cm = —
12,01		0,25 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt; Isch.-R. Roll.-Abst. 20 cm = + +

Zeit	Blutdruck mm Hg	Injektion (Ohrvene)	Bemerkungen
12,05 Uhr	115		Isch.-R. Roll.-Abst. 20 cm = +; 25 cm = —
12,06		0,25 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt
12,09			Isch. R. Roll.-Abst. 20 cm = + +; 21 cm = +; 22 cm = — (?)
12,10	111		
12,11		0,25 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt
12,13		0,25 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt
12,14		0,5 ccm 2%iges Uzaron	
12,15	103		Fast dyspnoische Atmung; Isch.-R. Roll.-Abst. 21 cm = + +; 22 cm = —
12,16		0,5 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt; schnappende, dyspnoische Atemzüge
12,18			Schwache, klonische Krämpfe; Zehen rechts in Ruhe, Druck steigt
12,20	128		Isch.-R. Roll.-Abst. 21 = +; 22 = +; 23 = +; 24 = —
12,21			Druck steigt immer noch
12,22		0,5 ccm 2%iges Uzaron	Druck sinkt
12,23			Leichte Krämpfe, erst in d. ob. Extrem., dann unten; mehr Laufkrämpfe; Zehen rechts in Ruhe
12,25	128		Krämpfe haben aufgehört
12,25		0,5 ccm 2%iges Uzaron	Laufkrämpfe, Kaukrämpfe, ziemlich heftig; Druck sinkt
12,30	54		Nur noch Kaukrämpfe; Druck sinkt. Tod.

Es wurde vorher die Reizschwelle des Ischiadikus bestimmt, dann Kurare gegeben, wodurch die Atembewegungen aufhörten. Gleichzeitig war der Ischiadikus unerregbar. Darauf wurden fortgesetzt kleine Gaben von Uzaron intravenös zugeführt. Noch ehe der Ischiadikus wieder auf den elektrischen Reiz ansprach, traten die Bewegungen an den Nasenflügeln auf, darauf spontane Atemzüge, und zuletzt wurde der Ischiadikus wieder für den elektrischen Strom erregbar. Die später auftretenden Krämpfe nach den Uzaroninjektionen ließen die Zehen der entnervten Seite frei. Danach wirkt also Uzaron antagonistisch gegenüber Kurare. Es scheint dabei, als sei die Wirkung von Uzara nicht so ausgesprochen, als die von Physostigmin, welche Rothenberger (9) beschreibt. Immerhin besteht eine deutliche antagonistische Wirkung von Uzara und Kurare.

Zusammenfassung.

Man erhält also bei intravenöser Zufuhr von Uzaron, dem gereinigten Extrakt der Uzarawurzel, beim Kaninchen eine Blutdrucksteigerung beträchtlicher Art, die peripher bedingt ist und auch nach Abtrennung oder Zerstörung des Rückenmarkes zustande kommt. Gleichzeitig damit werden die Pulse groß und langsam; zum Teil ist dies durch reflektorische Vagusreizung bedingt, und die Vaguspulse verschwinden nach Vagotomie. Manchmal bleiben sie aber nach Vagusdurchschneidung bestehen. Auffallend ist, daß nach Uzaron eine Vagusreizung außer dem momentanen Erfolg noch einen verspäteten haben kann, daß es nach einigen normalen Pulsen aufs neue zu Herzstillstand und Drucksenkung kommen kann. In einigen Fällen werden die Pulse nach Vagusdurchtrennung auf Uzaron hin gleichfalls groß und langsam, es entfaltet also eine Wirkung auf das Herz selbst in dem Sinne, daß langsame große Pulse auftreten und daß es gelegentlich zum Aussetzen eines Herzschlages kommt. Dieser Zustand tritt besonders nach einer Vagusreizung zutage. — Uzaron stellt außerdem die Wirkung des Vagusreizes am atropingelähmten Vagus wieder her. Auch die Kurarelähmung wird durch Uzara nach einiger Zeit wieder aufgehoben.

Literatur.

1. Waldow und Gühne, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1912, Heft 6 und Waldow, ebenda 1913, Bd. 17. — 2. Gürber, Uzara, ein neues organotropes Antidiarrhoikum. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40. — 3. Allert, Uzaron, ein neues organotropes Antidiarrhoikum. Ärztl. Zentral-Zeitung 1911, Nr. 48. — 4. Müller, Bericht über Uzara. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 5. — 5. Wieland, Über die Ruhrepidemie in Groß Rosen. Schlesische Ärzte-Korresp. 1912, Nr. 13. — 6. Hirz, Therapeutische Erfahrungen über ›Uzara‹. Münch. med. Wochenschrift 1912, Nr. 40. — 7. Loening, Uzara in seiner Wirkung auf den überlebenden Darm und auf überlebende Blutgefäße. 85. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsruhe, Sept. 1911. — 8. Hirz, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Uzara und Opium. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 40. (Erscheint ausführlich im Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol.). — 9. J. C. Rothberger, Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Kurare und Physostigmin. Pflügers Archiv Bd. 87, S. 117, 1901.

VII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Professor Dr. Minkowski.)

Über die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherievergiftung.

Von

Dr. **Felix Rosenthal,**
Assistent der Klinik.

(Mit 1 Kurve.)

Die Entdeckung des Diphtheriegiftes durch Löffler, Roux und Yersin, die den Ausgangspunkt der spezifischen Serumtherapie bakterieller Infektionen bildet, hat gleichzeitig auch die Grundlage für eine exakte Analyse des Mechanismus der diphtherischen Vergiftung geschaffen. Neben die am Krankenbett und Sektionstisch gewonnenen Beobachtungen treten die Untersuchungen im Tierexperiment, das ein reines Bild der Diphtherievergiftung zu bieten vermag, welches wir am Krankenbett zu beobachten durchaus nicht immer Gelegenheit haben.

Durch die grundlegenden Versuche von Roux und Yersin, Behring über das Diphtherietoxin wurde bereits frühzeitig in besonderem Maße die Aufmerksamkeit auf die Nebennieren bei der Diphtherievergiftung hingelenkt. Es zeigte sich, daß dieses damals noch so vollkommen geheimnisvolle Organ bei der akuten Diphtherievergiftung schwerste Veränderungen erfährt, die makroskopisch in einer hochgradigen Rötung und Schwellung bestehen.

Die feineren pathologisch-histologischen Vorgänge, die sich hierbei abspielen, sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, die in den Arbeiten von Strubell, Abramow und Leede in er-

schöpfender Weise zusammengestellt sind. Es handelt sich bei den Veränderungen der Nebennieren unter dem Einflusse des Diphtherietoxins im wesentlichen um hochgradige Hyperämien, Hämorrhagien und Nekrosen, die sich in verschiedener Ausdehnung sowohl in der Rinde, wie in der Marksubstanz der Nebennieren zerstreut finden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, den durch den Sektionsbefund nahe gelegten Konnex zwischen Nebenniereninsuffizienz und Diphtherietod durch experimentelle Befunde zu stützen. Mit der Entdeckung der blutdrucksteigernden Eigenschaften der Nebennierenextrakte und der Isolierung ihres wirksamen Prinzips, des Adrenalins, konzentrieren sich diese Untersuchungen im Hinblick auf das im Vordergrunde des klinischen Bildes der Diphtherievergiftung stehende Symptom der Blutdrucksenkung darauf, festzustellen, ob sich eine Beeinflussung der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren bei Vergiftung mit Diphtherietoxin nachweisen lasse. Die bisherigen Ergebnisse haben zu keinem übereinstimmenden Resultat geführt. Während Luksch im Pohlschen Institut beim Kaninchen eine Herabsetzung, ja sogar ein Fehlen der blutdrucksteigernden und pupillenerweiternden Substanz in den Nebennieren und eine verminderte Sekretion des Adrenalins ins Cava-Blut findet, geht aus den Untersuchungen von Ehrmann nicht nur keine Herabsetzung, sondern eine leichte Steigerung der Adrenalinsekretion im Stadium der ausgeprägten Diphtherieintoxikation hervor. In Übereinstimmung mit Luksch stellte jedoch in einer späteren Arbeit Goldzieher mit Hilfe der kolorimetrischen Methode von Zanfrognini bei der Diphtherie eine Verminderung des Adrenalingehaltes der Nebennieren fest, woraus er ebenso wie Luksch auf ein Versagen der Nebennierenfunktion bei der Diphtherieintoxikation schließt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese divergierenden Befunde durch die Ergebnisse Tscheboksaroffs Erklärung finden. Tscheboksaroff stellte nämlich bei Hunden, denen geringe Dosen von Diphtherietoxin injiziert wurden, in den ersten 10—13 Stunden nach der Intoxikation eine gesteigerte Adrenalinabgabe in das Blut, in den nächsten 24—27 Stunden eine der Norm entsprechende Sekretion und in den weiteren Stadien der Vergiftung eine Verminderung oder ein vollkommenes Versiegen der Adrenalinabsonderung fest.

Weitere wichtige Hinweise für einen Adrenalinschwund beim Diphtherietode geben die Arbeiten von Luksch, Hannes, Goldzieher, Ritche und Bruce, Abramow.

Nach sämtlichen Autoren ist beim experimentellen Diphtherietode ein völliges oder fast völliges Schwinden der

Chromreaktion der Markzellen zu konstatieren. Eine besonders eingehende Bearbeitung hat neuerdings die Frage der Bedeutung der chromaffinen Substanz für die Pathogenese der Diphtherieintoxikation durch die Untersuchungen Abramows erfahren. Er kommt zu dem Resultate, daß das Diphtherietoxin ein exquisites Gift für die chromaffine Substanz darstellt, daß unter dem Einfluß hoher Toxindosen die Adrenalinsekretion versagt, daß bei minimalen letalen Dosen die Adrenalinsekretion abnimmt und unter subletalen Dosen und bei der Immunisierung allmählich eine Steigerung erfährt. Der Tod bei der akuten Vergiftung ist nach ihm durch Adrenalinmangel bedingt, während der Tod bei subakuter Vergiftung (8-10 Tage) weniger durch Nebenniereninsuffizienz als durch regressive Herzmuskelveränderungen bewirkt wird.

Zu diesen Fragen über die Bedeutung der Nebennieren für die Pathogenese der Diphtherieintoxikation glauben wir weitere Beiträge durch die im folgenden mitzuteilenden Versuche liefern zu können. Hat sich die experimentelle Pathologie der Diphtherievergiftung in dieser Richtung bisher darauf beschränkt, diesen Beziehungen durch das Studium der spezifischen sekretorischen Tätigkeit des Adrenalgewebes nachzuspüren, Untersuchungen, die, wie wir gesehen haben, sich ausschließlich mit dem histologischen bzw. biologisch-chemischen Nachweis des Adrenalins beschäftigen, so suchen die folgenden Untersuchungen weitere Zusammenhänge aus dem Studium der Stoffwechselvorgänge abzuleiten, welche nach unseren heutigen Kenntnissen beim Versagen der Nebennierenfunktion gestört erscheinen. Damit eröffnet sich eine neue Basis für die Diskussion des Zusammenhanges zwischen Nebennieren und Diphtherievergiftung.

Wir berichten im folgenden über den Kohlenhydratstoffwechsel diphtherievergifteter Tiere.

II.

Mit der Entdeckung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins durch Blum, der Adrenalinhyperglämie durch Zuelzer und Metzger tritt das Studium des Kohlenhydratstoffwechsels nebennierenloser Tiere in den Vordergrund der experimentellen Nebennierenforschung. Der von Batelli und Boatta und Schur und Wiesel unabhängig voneinander erhobene Befund von dem Schwinden des Adrenalins der Nebennieren bei angestrengter Muskeltätigkeit führte Schur und Wiesel zu der Hypothese, daß das Adrenalin zur Mobilisierung der

Kohlenhydrate im Organismus lebensnotwendig sei und daß die Speisung der Muskulatur mit Zucker durch die Adrenalinsekretion der Nebennieren geregelt werde. Bei fehlenden Nebennieren war daher eine schwere Störung der Zuckermobilisierung zu erwarten.

Von Bierry und Malloizel wurde zuerst über Hypoglykämie bei nebennierenlosen Hunden berichtet. Auch Porges fand in seinen Versuchen am Hunde, daß einige Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation der Zuckergehalt des Blutes auf unternormale Werte absinkt. Frank und Isaac haben dann die gleiche Frage am Kaninchen studiert. Sie ziehen aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß, daß in keinem Stadium, weder kürzere Zeit nach dem Eingriff noch auf dem Höhepunkt der Myatonie und Schwäche die Blutzuckerkonzentration bei nebennierenlosen Kaninchen herabgesetzt zu sein braucht. Eine genauere Durchsicht der von Frank und Isaac veröffentlichten Zahlen zeigt freilich in der überwiegenden Zahl der Versuche, bei denen mindestens 27 Stunden post operationem verstrichen sind, doch mehr oder minder ausgesprochene hypoglykämische Werte, und die Möglichkeit ist nicht abzuweisen, daß die in der ersten Phase nach der Nebennierenexstirpation beobachteten normalen bzw. abnorm erhöhten Blutzuckerwerte möglicherweise zum Teil durch interferierende Einflüsse der Laparotomie, der Narkose, des Blutverlustes zustande kommen können, wie ja auch aus Untersuchungen von Freund und Marchand hervorgeht, daß die besonders von Nishi untersuchte, durch Laparotomie und Narkose bedingte Hyperglykämie auch am nebennierenlosen Tiere in die Erscheinung tritt. Jedenfalls zeigen neuere Untersuchungen von Freund und Marchand am Kaninchen, daß die Ausfallserscheinungen nach Verlust der Nebennieren mit einer Verminderung des Blutzuckers einhergehen, mit der sich eine schwere Störung der Wärmeregulation kombiniert. —

Es liegt nicht im Rahmen dieser Darstellung, in eine Diskussion darüber einzutreten, inwieweit das bisherige experimentelle Material die Schlußfolgerung berechtigt erscheinen läßt, daß die Nebennieren die Blutzuckersekretion veranlassen und regulieren, und daß die Stoffwechselstörungen, die nach Nebennierenexstirpation auftreten, unmittelbar auf das Versagen der Nebennierenfunktion zu beziehen sind. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die Ausführungen von v. Fürth, Bang. Für uns ergab sich allein die Frage, ob die bis in Details sich erstreckende Übereinstimmung des klinischen Bildes der Diphtherievergiftung und der akuten Nebeniereninsuffzienz, die ja auch durch den typischen Obduk-

tionsbefund bei Diphtherie nahegelegt wird, auch in gleichsinnigen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zum Ausdruck kommt.

Zu unseren Versuchen benutzten wir Kaninchen. Aus Gründen, auf die wir später noch zu sprechen kommen, stellte es sich im Verlaufe unserer Versuche als zweckmäßig heraus, ein Multiplum der Dosis letalis zur Vergiftung zu verwenden, welches die Tiere in durchschnittlich 30—48 Stunden tötete. Das von uns benutzte Diphtherietoxin hatte eine fünffache Stärke, d. h. $^1/_{500}$ ccm tötete in 4—5 Tagen bei subkutaner Injektion Meerschweinchen von 250 g und in der gleichen Zeit Kaninchen von 1200—1700 g Gewicht bei intravenöser Zufuhr. Zur Blutzuckerbestimmung bedienten wir uns des von Möckel und Frank[1]) angegebenen Verfahrens. Das Blut wurde aus der Ohrvene gewonnen, nur bei vorgeschrittener Vergiftung war es erforderlich, die Vena femoralis zu eröffnen, da es uns dann nicht mehr gelang, Blut aus der Ohrvene zu bekommen, ein Befund, dem man auch konstant beim epinephrektomierten Tier im Stadium der manifesten Ausfallserscheinungen begegnet.

Versuch 1.

Kaninchen, 1600 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
12. VI. 12,30 Uhr	0,1	38,9	20	1600	—
12,40 »	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:20 intravenös
4,45 »	0,1	38,9	22	1620	—
13. VI. 9 »	0,062	36,9	20	1480	Deutliche Mattigkeit
1 »	0,048	37,8	24	—	Starke »
Nachts 12 »	0,003	34,3	18	—	Starke Myasthenie
» 2 »	0	32,1	—	1415	Moribund, daher entblutet.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 65, Heft 4.

Versuch 2.

Kaninchen, 2425 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
11. V. 10,30 Uhr	0,108	38,2	25	2425	—
12 »	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:50 intravenös
12. V. 2 »	0,108	39,2	24	2600	Munter
13. V. 8 »	—	39,5	22	2420	Beginn. Mattigkeit
2 »	0,072	39,2	—	—	» Müdigkeit
6 »	0,057	36,8	24	2370	Myasthenie
8 »	0,01	35,9	21	—	Sehr schwach. Entblutet.

Versuch 3.

Kaninchen, 2400 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
16. V. 5 Uhr p.m.	0,112	38,5	18	2400	—
5,30 »	—	—	—	—	2 ccm 1:50 Diphtherietoxin intravenös
7 »	—	38,9	—	—	—
17. V. 8 »	0,08	38,2	20	2310	Matt
12 »	—	37,4	—	—	—
2 »	0,03	35,4	22	2280	Ausgesprochene Myasthenie. Entblutet.

Versuch 4.

Kaninchen, 2620 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
9. VI. 11 Uhr	0,14	39,1	18	2620	—
11,10 »	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:10 intravenös
10. VI. 8 »	0,06	36,2	17	2490	Sehr matt
10,15 »	0,0275	36,1	—	—	Moribund entblutet

Versuch 5.

Kaninchen, 1900 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
22. VI. 11 Uhr	0,126	38,7	26	1900	—
11,15 »	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:20 intravenös
23. VI. 6 »	—	37,6	20	1740	Ziemlich munter
11 »	0,084	36,1	25	—	Beginnende Mattigkeit
Nachts 12 »	0,061	35,1	—	—	Beim Messen plötzlich Exitus. Vorher mäßige Myasthenie

Versuch 6.

Kaninchen, 1480 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
21. VI. 9 Uhr a. m.	0,116	38,0	21	1480	—
25. VI. 8 » p. m.	—	—	—	1450	1 ccm Diphtherietoxin 1:20 intravenös
27. VI. 7 »	—	35,7	19	—	Sehr matt
8,30	0,085	33,8	21	1300	Beträchtliche, immer zunehmende Schwäche.
12,45	—	32,1	22	—	
2,30	0,0035	31,5	19	—	Hochgradige Myasthenie. Entblutet.

Versuch 7.

Kaninchen, 2520 g.

Datum	Blut-zucker in %	Körper-tempe-ratur in Grad	Raum-tempe-ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
17. VIII. 1,30 Uhr	0,123	38,9	18	2520	—
1,40	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:10 intravenös
18. VIII. 9	—	38,9	17	2410	Nicht ganz munter
12	0,082	—	—	—	Matt
9,15	0,069	36,0	—	—	Zunehmende Schwäche
6,15	0,035	34,8	17	—	Tier liegt auf der Seite, von Zeit zu Zeit den vergeblichen Versuch machend, sich aufzurichten. Entblutet

Es geht aus Versuch 2 hervor, daß im ersten Stadium der Diphtherievergiftung, wo noch keine deutlichen Intoxikationserscheinungen bestehen, der Blutzuckergehalt normal ist: So entspricht der Blutzuckerwert noch dem Ausgangswert 26 Stunden nach der Einführung des Toxins (Versuch 2). Sobald aber die ersten Vergiftungssymptome sich klinisch bemerkbar machen, die Temperatur sinkt, die myasthenischen Erscheinungen zunehmen, zeigt der Zuckergehalt des Blutes konstant unternormale Werte. Mit der wachsenden Ausprägung des Vergiftungsbildes nimmt auch die Hypoglykämie immer mehr zu, um gegen das tödliche Ende hin minimale Werte, eventuell sogar den Wert 0 zu erreichen. Das Sinken des Blutzuckergehaltes scheint dabei häufig sehr rasch zu erfolgen und in einem gewissen Parallelismus zur Myasthenie der Tiere zu stehen. Wenigstens entspricht der Höhe des Blutzuckers ungefähr das Verhalten der vergifteten Kaninchen, die mit fortschreitender Intoxikation jede unnötige Muskelarbeit nach Möglichkeit vermeiden. Es scheint hiernach ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutzucker und Muskeltonus zu bestehen in dem Sinne, daß die Muskelschwäche Symptom und Folge der Erniedrigung des Blutzuckers ist, und daß das Herabsinken desselben auf minimale Werte schließlich die unmittelbare Todesursache darstellt. Ähnliche Anschauungen vertreten auch Porges,

Freund und Marchand bei der akuten Nebenniereninsuffizienz, Frank und Isaac bei der symptomatologisch der Diphtherievergiftung außerordentlich ähnlichen Phosphorvergiftung.

Wie eine Durchsicht der Tabellen zeigt, treten diese Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in einen auffälligen Konnex zu der Körpertemperatur der diphtherievergifteten Tiere. Im allgemeinen setzt nämlich das Absinken des Blutzuckers ein, wenn die Temperaturkurve ihre charakteristische Knickung erfährt und Störungen der Wärmeregulation einsetzen. Ein strenger Parallelismus besteht dabei jedoch nicht. So sehen wir in Versuch 2 am 13. V. 2 Uhr p. m. bei normaler Temperatur bereits eine deutliche Abnahme des Blutzuckerhaltes, während umgekehrt in Versuch 6 bei abnorm niedriger Temperatur sich am 27. VI. 8,30 Uhr noch eine fast normale Blutzuckerzahl findet. Immerhin finden wir doch konstant die niedrigsten Blutzuckerwerte bei tiefer Körpertemperatur, so daß von einer gewissen Koordination der Störungen der Wärmeregulation und des Kohlenhydratstoffwechsels berechtigterweise gesprochen werden darf. Ob allerdings beide Störungen in einem unmittelbaren Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen oder voneinander unabhängige Erscheinungsformen einer ihnen übergeordneten Funktionsstörung darstellen, soll hier dahingestellt bleiben.

Es fragt sich nun, wie das Zustandekommen der Hypoglykämie zu deuten ist und welche Ausblicke die erwähnten Befunde für ein Verständnis des Wesens der Diphtherievergiftung eröffnen. Auch hier liegt der kardinale Einwand ja nahe, wie er auch bei den analogen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Nebennierenexstirpation von Frank und Isaac, Kahn und Starkenstein erhoben wurde, daß die Hypoglykämie bei der Diphtherievergiftung nicht unmittelbar auf eine Nebenniereninsuffizienz, auf ein durch die Zerstörung der chromaffinen Substanz bedingtes Versagen der Adrenalinsekretion zurückzuführen sei, sondern eine agonale Erscheinung darstelle. Demgegenüber ist zunächst zu bemerken, daß zwar die niedrigsten Blutzuckerwerte sich im Stadium schwerster Prostration finden, daß aber die Kaninchen selbst zu dieser Zeit, abgesehen von den charakteristischen voll ausgeprägten klinischen Symptomen der Nebenniereninsuffizienz durchaus noch nicht den Eindruck moribunder Tiere zu machen brauchen. Hinfällig aber wird meiner Ansicht nach dieser Einwand durch die Tatsache, daß die beschriebenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, wie die angeführten Tabellen wiedergeben, zu einer Zeit bereits einsetzen, wo die Tiere außer einer meist schon einige Zeit vorher bestehenden starken Blutdrucksenkung und

geringen, durch den Temperaturabfall angedeuteten Störungen der Wärmeregulation äußerlich keine Zeichen eines Krankheitszustandes, häufig nicht einmal deutliche myasthenische Symptome erkennen ließen. Von diesem Zeitpunkte an, wo der Blutzuckerspiegel zu sinken beginnt, bis zum Stadium der schweren typischen Krankheitserscheinungen, die, sich immer mehr entwickelnd, schließlich kontinuierlich in die Agone hinüberleiten, liegen in der Mehrzahl unserer Versuche mindestens 6 Stunden; in Versuch 1 beträgt dieses Intervall sogar 16 Stunden, und bereits 2 Stunden vor dem Tode bei ausgeprägtester Myasthenie wird der Blutzuckergehalt bis auf Spuren reduziert.

Ebensowenig dürfte es wohl berechtigt sein, die Hypoglykämie als Folge einer durch herabgesetzten Blutdruck bedingten mangelhaften Durchblutung der zuckerbildenden Organe aufzufassen. Wir haben diesem Momente gleich von Beginn unserer Untersuchungen an besondere Aufmerksamkeit geschenkt und dabei gesehen, daß das Sinken des Blutdruckes vielleicht das früheste Symptom der Diphtherievergiftung darstellt, das bei subakuter Vergiftung bereits 48 Stunden und mehr vor dem tödlichen Ende auftreten kann: Nie haben wir in dieser Phase eine Hypoglykämie beobachtet. Ich führe folgendes charakteristische Beispiel an:

Versuch 8.

Kaninchen, 2430 g.

Datum	Blutzucker in %	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
10. V. 10,30 Uhr	0,104	38,6	25	2430	
12	—	—	—	—	1,0 ccm Diphtherietoxin 1 : 150 intravenös.
6	—	38,7	—	2360	
11. V. 8	—	38,0	—	2490	
6	—	38,7	—	2360	
12. V. 8	0,104[1]	38,1	—	2310	[1]) Aus der Ohrvene kein Blut zu erhalten. Freilegung und Eröffnung der V. femoralis. Sehr geringer Blutdruck.
6	—	38,3	25	2280	
13. V. 8	0,1[1]	38,0	22	2240	
6	—	37,7	—	2210	
14. V. 8	—	36,1	—	2180	
2	0,0035	33,7	—	—	Moribund entblutet.

Für diese Unabhängigkeit des Blutzuckerspiegels vom Blutdruck spricht auch die Beobochtung von Porges, der bei einer Bauchfell-

tuberkulose mit 60 mm Hg Blutdruck einen Blutzuckerwert von 0,104 % feststellte und ebenso eine eigne Beobachtung bei einem Vaganten, der mehrere Tage hindurch subnormale Temperaturen von 35,2—35,9° zeigte und bei einem Blutdruck von 55 mm Hg 0,234 % Blutzucker aufwies.

Ähnliches gilt von den hypothetischen Zusammenhängen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Wärmeregulation. Wir haben bereits am Eingang der Besprechung unserer Versuchsresultate hervorgehoben, daß manches in unseren Protokollen dafür spricht, daß kein kausaler Konnex zwischen Wärmeregulation und Blutzuckerregulation besteht und daß beide möglicherweise unabhängige Erscheinungsformen einer ihnen übergeordneten Funktionsstörung darstellen. In jüngster Zeit haben Freund und Marchand interessante Beiträge zu dieser Frage veröffentlicht, die, wenn sie auch keinen Abschluß und keinen vollgültigen Beweis bedeuten, es doch wahrscheinlich machen, daß Störungen des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation das Verhalten des Blutzuckers nicht zu beeinflussen brauchen. Über weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden wohl Frank und ich in absehbarer Zeit berichten können. —

Wir glauben somit, die Hypoglykämie als ein charakteristisches Symptom der experimentellen Diphtherievergiftung des Kaninchen auffassen zu dürfen.

III.

Den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen, die zur Aufdeckung der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten Kaninchen geführt haben, bildeten, wie ausgeführt wurde, die schweren Nebennierenveränderungen beim experimentellen Diphtherietode. So verlockend es auch sein mag, die Hypoglykämie auf den Ausfall der zuckertreibenden Adrenalinwirkung zu beziehen und diesen wiederum auf die durch das Diphtheriegift gesetzten Nebennierenschädigungen zurückzuführen, so bedarf es doch noch erst des Beweises für die wirkliche Identität der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten und nebennierenlosen Tiere. Wir knüpfen hierbei zweckmäßig an die zuerst von Porges bei Hunden und unabhängig von ihm von Schwarz bei geschlechtsreifen männlichen Ratten gefundene Tatsache an, daß nach Nebennierenexstirpation das Glykogen der Leber bis auf geringe Reste oder sogar vollständig schwindet. Daß diese Störung der Glykogenie nicht Teilerscheinung eines allgemeinen Marasmus, nicht Folge des schweren operativen Eingriffes ist, geht daraus hervor, daß nach

Schwarz die Ratten, welche bekanntlich die Entfernung beider Nebennieren ohne wesentliche Krankheitssymptome längere Zeit überstehen, nach der Epinephrektomie trotz des Leberglykogenschwundes eine Gewichtszunahme aufweisen können. Die Angaben von Porges und Schwarz wurden von Kahn und Starkenstein bestätigt, doch betrachten sie den Glykogenschwund beim Hunde nicht als Folge der Nebennierenexstirpation, sondern des schweren operativen Shocks. Dieselben Autoren zeigten weiter, daß Kaninchen, welche die zweizeitige Nebennierenentfernung längere Zeit (bis zu einem Jahre) überleben, bei völligem Wohlbefinden und Gewichtszunahme im Gegensatz zur Ratte den normalen Leberglykogengehalt besitzen.

So wichtig auch diese Versuche für das Verständnis des Mechanismus der Piqûre-Glykosurie erscheinen, so sind sie doch für die Frage nach den Beziehungen zwischen Glykogenstoffwechsel und Nebenniereninsuffizienz von untergeordneter Bedeutung. Die von Starkenstein und Kahn angewandte zweizeitige Nebennierenentfernung schafft gegenüber der von Porges und Schwarz geübten Methode der einzeitigen totalen Nebennierenexstirpation erheblich andere experimentelle Verhältnisse, so daß die mit beiden Methoden gewonnenen Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Bei der einzeitigen Operation handelt es sich um eine plötzliche Nebenniereninsuffizienz, die der Organismus mit seinen zurzeit vorhandenen Reserveapparaten nicht oder nur in höchst unzureichendem Maße zu kompensieren vermag. Bei der zweizeitigen Exstirpation vermögen im Intervall jedoch etwa vorhandene gleichwertige Gewebe kompensatorisch zu hypertrophieren, die dann nach Ausfall beider Nebennieren vikariierend in Aktion treten und voll die Funktion übernehmen können. Da wir ferner über den funktionellen Wert des restierenden Nebennierensystems nach doppelseitiger Epinephrektomie bei verschiedenen Tierarten nichts wissen, was sich einigermaßen in Vergleichszahlen ausdrücken ließe, so bleibt weiter die Möglichkeit bestehen, daß beim Überleben doppelseitig epinephrektomierter Tiere bei der einen Art, z. B. dem Kaninchen, das zurückbleibende Adrenal- und Interrenalgewebe voll für das entfernte paarige Organ eintritt, bei der anderen Art, z. B. der Ratte, gerade ausreicht, um das Leben des Tieres, nicht aber den normalen Ablauf des Stoffwechsels zu garantieren. So läßt sich das abweichende Verhalten des Leberglykogens beim zweizeitig epinephrektomierten Kaninchen in den Versuchen von Kahn und Starkenstein gegenüber den übereinstimmenden Befunden von Porges und Schwarz an einzeitig epinephrektomierten Hunden und Ratten even-

tuell zwanglos aus der Verschiedenheit der Operationsmethoden und den besonderen anatomischen Anlagen der Versuchstiere erklären.

Zu unseren Versuchen über den Glykogenstoffwechsel diphtherievergifteter Kaninchen haben wir folgende technische Bemerkungen vorauszuschicken:

Um eine erhebliche Glykogenmästung der Versuchstiere zu erzielen, wurden die Kaninchen 2 Tage vor dem Versuche mit Rüben reichlich gefüttert und ihnen außerdem 24 Stunden vor der Vergiftung und unmittelbar vor der intravenösen Toxininjektion 20—30 g Traubenzucker mit der Schlundsonde zugeführt. Für unsere Versuchszwecke erwies sich die foudruyant verlaufende Diphtherievergiftung am zweckmäßigsten, da auf diese Weise das eigentliche Experiment sich im Stadium der unter normalen Bedingungen maximalen Glykogenmast abwickelt, wobei Störungen des Glykogenstoffwechsels am deutlichsten in die Erscheinung treten.

Wir injizierten daher unseren Tieren etwa 50—100 tödliche Dosen unseres Diphtherietoxins intravenös, die in etwa 24—37 Stunden das Ende der Versuchstiere herbeiführten.

Zur Glykogenbestimmung wurde immer die ganze Leber und gleiche Mengen Adduktoren- und Bauchmuskulatur verwendet. Die Tiere wurden im Stadium der Myasthenie und Hypothermie bei relativem Wohlbefinden entblutet. Die Organe kamen sämtlich noch lebenswarm zur Verarbeitung. Die Glykogenbestimmung erfolgt direkt polarimetrisch nach der Pflügerschen Methode[1]).

Versuch 9.

Kaninchen, 2330 g. 2 Tage Rübenfütterung.

6. VIII. 13. Blutzucker: 0,097 %.

8,30 Uhr p. m.: 30 g Glukose in 50 ccm Wasser per os mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

7. VIII. 13. Blutzucker: 0,103 %.

8,30 Uhr p. m.: 20 g Glukose in 40 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

8. VIII. 13. Gewicht 2310 g. 6 Uhr p. m.: Temperatur 38,9°. 20 g Glukose mit der Schlundsonde.

9. VIII. 13. 9,30 Uhr a. m.: Gewicht 2290 g. Temperatur 36,4°.

10,30 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,082 %. Temperatur 35,4°.

12 Uhr: Blutzucker: 0,061 %.

1,30 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,058 %. Entblutet.

In 60 g Leber 0,013 g = 0,0217 % Glykogen.

Versuch 10.

Kaninchen, 1850 g. 2 Tage Rübenfütterung.

20. VIII. 13. 6 Uhr p. m.: 25 g Glukose per os.

21. VIII. 13. 6,30 Uhr p. m.: Glukose per os. Blutzucker. 0,1 %. 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

1) Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. II.

22. VIII. 13. 6 Uhr p. m.: Hochgradige Myasthenie. Entblutet. Temperatur 31,2°.

Blutzucker: 0,027 %.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen. 0,165 %.

Versuch 11.

Kaninchen, 2420 g. 2 Tage Rübenfütterung.

16. IX. 13. 1,30 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,123 %. 30 g Glukose per os.

17. IX. 13. 1 Uhr: 30 g Glukose per os. 1 ccm Diphtheriegift 1 : 10 intravenös.

18. IX. 13. 3 Uhr p. m.: Temperatur 36°. Blutzucker: 0,082 %.

4 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,079%.

5 Uhr p. m.: Hochgradige Myasthenie und Adynamie. Entblutet.

Blutzucker: 0,0353 %.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen: 0,245 %.

Versuch 12.

Kaninchen, 2340 g. 2 Tage Rübenfütterung.

25. VIII. 13. 10 Uhr a. m.: 30 g Glukose per os.

26. VIII. 13. 11 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,106%.

25 g Glukose per os. 1 ccm Diphtherietoxin intravenös.

27. VIII. 13. 4 Uhr p. m.: Beträchtliche Mattigkeit. Entblutet. Temperatur 35,4°.

Blutzucker: 0,012 %.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen: 0,305 %.

Es geht somit aus den angeführten Versuchen hervor, daß im **Stadium der myasthenischen Erscheinungen bei diphtherievergifteten Kaninchen die Leber glykogenfrei ist oder nur Spuren von Glykogen enthält.** Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, als bei der reichlichen Kohlenhydratfütterung der Kaninchen mit einem beträchtlichen Glykogengehalt der Leber gerechnet werden mußte. Ein Vergleich mit den in der Literatur vorhandenen Versuchen über den Glykogengehalt von mit Kohlenhydraten gefütterten Kaninchen dürfte die Verhältnisse am besten illustrieren. So fand Otto bei einem 2320 g schweren Kaninchen, das 4 Tage gehungert hatte, 8 1/2 Stunden nach stomachaler Zufuhr von 80 g Traubenzucker 16,85 % = 9,269 g Glykogen in der Leber, und im übrigen Körper 8,972 g Glykogen. Frentzel bestimmte dann das zeitliche Optimum der Glykogenmast nach 10 g Trauben-

zucker per os, und fand das Maximum des Glykogens in der Leber bei Zufuhr von 10 g Glukose etwa 12 Stunden nach der Zuckeraufnahme. Die Glykogenwerte der Leber betrugen nach dieser Zeit 2,02—3,415 g Glykogen. Auch nach Ott liegt bei Hungertieren das Maximum der Glykogenanhäufung in der Leber etwa 12—15 Stunden nach der Zuckerfütterung. Er findet bei stomachaler Zufuhr von 30 g Rohrzucker nach 15 Stunden in 100 g Leber 10,31 g, nach 18 Stunden 8,25 g und nach 24 Stunden noch 3,53 g Glykogen in der Leber. Wenn auch die Versuchsbedingungen dieser Experimente nicht genau mit den unsrigen übereinstimmen, so ließen sie erhebliche Glykogenmengen in der Leber in unseren Versuchen erwarten. Um uns eine genauere Vorstellung von den zu erwartenden Glykogenmengen der Leber und Muskulatur machen zu können, haben wir zwei normale Kaninchen unter völlig entsprechenden Bedingungen wie die diphtherievergifteten Tiere gehalten und dieselben nach 26 bzw. 37 Stunden nach der ersten Zuckerzufuhr entblutet. Die Versuche wurden gleichzeitig mit den entsprechenden Versuchen 9 und 10 begonnen.

Versuch 13.

Kaninchen, 2150 g. 2 Tage Rübenfütterung.

6. VIII. 13. Blutzucker: 0,09%. 9 Uhr p. m.: 30 g Glukose in 50 ccm Wasser per os mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

7. VIII. 13. Blutzucker: 0,102%. 9 Uhr p. m.: 20 g Glukose in 40 ccm Wasser mit der Schlundsonde Rübenfutter.

8. VIII. 13. 6,30 Uhr p. m.: 20 g Glukose mit der Schlundsonde.

9. VIII. 13. 1,30 Uhr: Entblutet.

Leberglykogen: In 65 g Leber 5,21 g Glykogen = 8,015% Glykogen.

Versuch 14.

Kaninchen, 2330 g. 2 Tage Rübenfütterung.

16. IX. 13. 2 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,133%. 30 g Glukose per os.

17. IX. 13. 1,30 Uhr p. m.: 30 g Glukose per os.

18. IX. 13. 5 Uhr p. m.: Entblutet.

Blutzucker: 0,138%.
In 80 g Leber Glykogen: 4,305 g = 5,30%

Es zeigen also diese Versuche, daß bei der in den Vergiftungsversuchen eingehaltenen Versuchsanordnung die Leber unter normalen Bedingungen über ein beträchtliches Glykogendepot verfügt.

Im markanten Gegensatz hierzu erweist sich bei diphtherievergifteten Kaninchen die Leber als glykogenfrei, bzw. hochgradig glykogenarm.

IV.

Wenn wir nun versuchen, ein Verständnis für das Wesen der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten Kaninchen zu gewinnen, so knüpfen wir zweckmäßig an die Tatsache an, daß der Schwund des Leberglykogens, wie die Versuche 9—12 demonstrieren, nicht von einer Hyperglykämie begleitet ist. Es spricht dies dafür, daß es sich hier um eine eigenartige Form des Glykogenschwundes handeln muß, die nicht in Parallele zu sonst bekannten plötzlichen Entladungen der Leber von Glykogen, wie sie z. B. durch Reizung der sympathischen Nervenendigungen der Leber erfolgen, gesetzt werden darf. In letzterem Falle beobachten wir stets Hyperglykämie, hier aber nimmt trotz des sehr rasch erfolgenden Glykogenschwundes der Blutzuckergehalt immer mehr ab. Es weist dies unserer Ansicht nach mit größter Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß im Vordergrunde der Störungen des Glykogenstoffwechsels nicht Störungen der Glykogenfixation stehen, sondern daß andere Faktoren den Prozeß des Glykogenschwundes beherrschen.

Hier wäre in erster Linie an ein Versagen der Glykogenbildung zu denken. Diese Annahme wird unserer Ansicht nach hinfällig, weil, wie aus noch zu schildernden Experimenten hervorgeht, das Synthetisierungsvermögen der Leberzelle, die Polymerisation des Zuckers zu Glykogen bis kurze Zeit vor dem Vergiftungstode erhalten bleibt. Außerdem würde diese Vorstellung nur die Hypoglykämie, nicht aber den Glykogenschwund in der Leber erklären, da, selbst wenn auch infolge gestörter Glykogenie kein neues Glykogen mehr gebildet würde, doch noch ein beträchtlicher Teil des bei Beginn der Vergiftung reichlichst vorhanden gewesenen Glykogens in der Leber nachzuweisen sein müßte. Aus analogen Gründen ist auch die Vorstellung einer Summationsstörung von Glykogenie und Glykogenfixation nicht haltbar.

So bleibt zur Erklärung des Phänomens des Glykogenschwundes bei der experimentellen Diphtherievergiftung unserer Ansicht nach nur die Erklärung übrig, daß das Glykogen in der Leber selbst verschwindet, d. h. in einem anomalen intrahepatischen Stoffwechsel aufgebraucht wird.

Eine derartige Betrachtungsweise steht nicht ohne Analoga dar. Auch bei der Phosphorvergiftung tritt, wie zuerst Salkowski gezeigt hat, eine rasche Verarmung der Leber an Glykogen ein, ohne daß nach Neubauer, Frank und Isaac eine Hyperglykämie nachzuweisen ist. Dieses eigentümliche Mißverhältnis deuten Frank und Isaac in Übereinstimmung mit gleichsinnigen früheren Erwägungen Löwis in dem Sinne, daß das Glykogen sehr rasch in den inneren Stoffwechsel der Leberzelle einbezogen und in Milchsäure umgewandelt wird.

V.

Es fragt sich nun, ob mit dieser Störung des Leberstoffwechsels, die uns die Dissonanz zwischen Glykogenschwund und Blutzuckergehalt wohl verständlich macht, die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber bei Diphtherievergiftung sich erschöpfen. Als sichergestellt können wir auf Grund der vorangegangenen Erörterungen nur das eine betrachten, daß bei dem eigentümlichen Prozeß des Glykogenschwundes Störungen der Glykogenbildung und der Glykogenfixation keine ausschlaggebende Rolle spielen. Ob nicht jedoch, besonders beim weiteren Fortschreiten der Vergiftung, daneben auch Störungen der Glygogenbildung und Glykogenfixation bestehen, soll in den folgenden Experimenten Gegenstand der Untersuchung sein.

Um das Glykogenfixationsvermögen der Leber im Stadium der vorgeschrittenen Diphtherievergiftung zu prüfen, schlugen wir folgende Methoden ein:

Gibt man einem normalen, gut genährten Kaninchen etwa 10 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht per os, so tritt bereits nach kurzer Zeit eine deutliche Hyperglykämie auf, die nach 1—1 $^1/_2$ Stunden ihr Maximum erreicht, dann eine kurze Zeit sich auf einer konstanten Höhe hält, und etwa 3—4 Stunden nach der Infusion wieder rasch zur Norm absinkt (Bang, Frank und Isaac). Diesen Befund konnten wir zunächst in den beiden folgenden Versuch bestätigen.

Versuch 15.

Kaninchen, 1980 g.

15. VIII. 9 Uhr a. m. Blutzucker: 0,108 %. 20 g Dextrose per os.

10 Uhr	a. m.:	Blutzucker:	0 231 %
12 »	a. m.:	»	0,160 »
1 »	mittags:	»	0,110 »
3 »	p. m.:	»	0,110 ».

Versuch 16.

Kaninchen, 2040 g.
15. VIII. 9 Uhr a. m. Blutzucker: 0,09 %. 20 g Dextrose per os.
10 Uhr a. m. Blutzucker: 0,187 %
12 » a. m. » 0,090 »
1 » a. m. » 0,093 ».

Führten wir nun den Zucker nicht wie in den bisherigen Versuchen vor der Toxinzufuhr, sondern in einem vorgeschrittenen Stadium der Diphtherievergiftung ein, so zeigte sich ähnlich wie bei der Phosphorvergiftung (Frank und Isaac) die Akme der Blutzuckerkurve verschoben. Wohl steigt auch jetzt als Zeichen einer raschen Resorption des Zuckers der Blutzuckerwert rasch in die Höhe; aber nicht mehr nach einer Stunde wird das höchste Niveau des Blutzuckerspiegels erreicht, sondern das Maximum der Hyperglykämie tritt erst nach 3—4 Stunden auf, um mehr oder minder rasch zu fallen, sobald das Tier mit dem Einsetzen der myasthenischen Symptome in das Stadium des Blutzuckersturzes gelangt. Dieses differente Verhalten der Blutzuckerkurven beim diphtherievergifteten Kaninchen, wie es in den beiden folgenden Versuchen zum Ausdruck kommt und auch in den nachstehenden Kurven der Tabelle 19 wiedergegeben ist, weist auf eine mit dem Fortschreiten der Vergiftung in die Erscheinung tretende Störung der Glykogenfixation als Zeichen der immer mehr zunehmenden Paralyse der Leberfunktionen hin.

Versuch 17.

Kaninchen, 1650 g.
16. VIII. 13. Blutzucker: 0,102 %.
6,30 Uhr abends: 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.
17. VIII. 9 Uhr a. m.: 15 g Glukose in 50 ccm Wasser per os.
10 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,178 %
12 » mittags: » 0,246 »
1 » » » 0,240 »
3 » p. m. » 0,098 »
6 » p. m. » 0,012 ».
Entblutet.

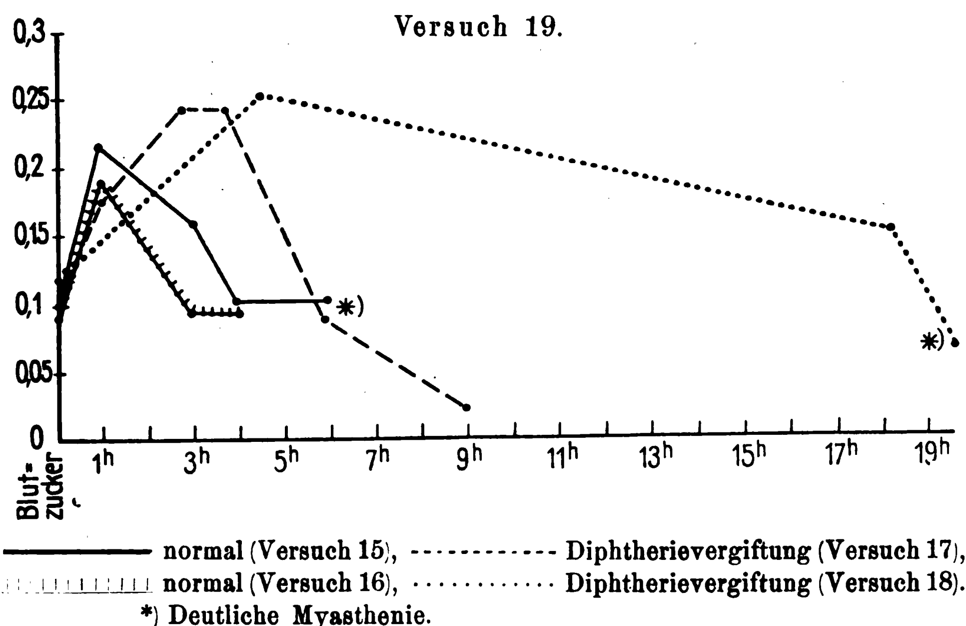
Versuch 18.

Kaninchen, 2520 g.
17. VIII. 13. Blutzucker: 0,123 %.
1,40 Uhr mittags: 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.
4 Uhr p. m.: 25 g Glukose per os.
9 » p. m.: Blutzucker: 0,254 %

18. VIII. 10,30 Uhr a. m. Blutzucker: 0,166 %
12 » mittags » 0,082 »
3 » p. m. » 0,069 »
6,15 » p. m. 0,035 ».

Entblutet.

Diese Störung der Glykogenfixation stellt eine weitere Stufe in der Dekomposition des diphtherievergifteten Organismus dar. Sie ist unseres Erachtens ein Zeichen der manifest werdenden Lähmung



einer selbständigen Partialfunktion der Leberzellen, und zugleich der Ausdruck für das allmähliche Erlahmen des abnormen, zum Glykogenschwund ohne Hyperglykämie führenden Glykogenabbaues innerhalb der Leber, die immer weniger Glykogen in ihren Stoffwechsel einzubeziehen vermag.

Diese Lockerung der Glykogenfixation in der Leber bei vorgeschrittener Diphtherievergiftung können wir uns auch in der Weise sichtbar machen, daß wir dem Versuchstier ein enormes Multiplum tödlicher Dosen zuführen. Mit dem rascheren Verlauf der Intoxikation überstürzen sich auch die einzelnen Etappen der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und die Alteration der Glykogenfixation der Leberzelle kann bereits einsetzen, bevor das ursprüngliche Glykogendepot der Leber in dem gesteigerten intrahepatischen Stoffwechsel aufgebraucht ist. Dann können unter Umständen große Mengen

von Zucker in die Zirkulation entlassen werden, während die Leber sich als glykogenfrei erweist. Als Beispiel hierfür führen wir folgenden Versuch an, dem wir zum Vergleich einen entsprechenden Versuch am Normalkaninchen vorausschicken.

Versuch 20.

Kaninchen, 2040 g.

Erhält am 23. und 24. VIII. 13 Rübenfutter und außerdem an beiden Tagen um 9 Uhr vormittags je 20 g Traubenzucker in 50 ccm Wasser per os.

Am 25. VIII. 13, 12 Uhr mittags wird das Tier entblutet.

Urin: Sacch.-Blutzucker: 0,12 %.
Leberglykogen: In 65 g 4,95 = 7,6 %.
Muskelglykogen: In 65 g 0,85 = 1,3 %.

Versuch 21.

Kaninchen, 2120 g.

Erhält am 23. und 24. VIII. 13 Rübenfutter und außerdem an beiden Tagen um 9 Uhr vormittags je 20 g Traubenzucker in 50 ccm Wasser per os.

Am 24. VIII. 13, 7 Uhr nachmittags 0,5 ccm. Diphtherietoxin: 250 letale Dosen intravenös.

Am 25. VIII. 13, 12 Uhr mittags geringe Mattigkeit. Temperatur 35,3°. Entblutet.

Blutzucker: 0,333 %.
Leberglykogen: In 80 g 0.
Muskelglykogen: In 80 g 0,325 g = 0,4 %.

Urin ist nicht zu erhalten.

Es zeigen diese Versuche also, wie von zwei im übrigen unter völlig gleichen Versuchsbedingungen stehenden Tieren das intensiv mit Diphtherietoxin vergiftete Kaninchen infolge der Störung der Glykogenfixation seinen noch vorhandenen Glykogenvorrat aus der Leber in die Zirkulation schüttet, während beim normalen Kaninchen unter Wahrung normaler Blutzuckerwerte die Leber große Glykogenmengen speichert.

Diese zweite Vergiftungsphase, in der die Störungen der Glykogenfixation nachweisbar werden, leitet nun hinüber in die letzte Periode der Diphtherieintoxikation, in das Stadium der schweren myasthenischen Erscheinungen, die, immer stärker sich entwickelnd, schließlich kontinuierlich in die Agone hineinführen. Diese Periode mit ihren tief subnormalen Temperaturen, ihren stark hypoglykämischen Werten und dem minimalen Blutdruck ist charakterisiert durch das Versagen der Leber, durch das völlige Aufhören der Kohlenhydratsynthese in der Leber, wie dies Frank und Isaac als charakteristisch auch für die terminale Phosphorvergiftung beschrieben haben. Weist schon

der rapide Blutzuckersturz gegen das Ende der Diphtherievergiftung auf das Bestehen einer solchen Störung hin, so läßt sich ihre Existenz nach Frank und Isaac experimentell dadurch beweisen, daß die Adrenalinhyperglykämie in diesem Stadium ausbleibt. Da wir wissen, daß die Adrenalinhyperglykämie auch bei glykogenfreien Lebern eintritt und nach den Untersuchungen von Pollak die wiederholte Zufuhr von Adrenalin in steigenden Dosen bei hungernden Kaninchen zu Glykogenaufstapelung in der Leber führt, so muß dem Adrenalin ein Einfluß auf die Zuckerbildung in der Leber zukommen auch in dem Sinne, daß unter dem Adrenalinreiz die Leber aus nicht kohlenhydratartigen Stoffen Glykogen disponibel macht. Das Ausbleiben der Adrenalinhyperglykämie läßt daher auf ein Versagen des zuckerbildenden Vermögens der Leber schließen (Frank und Isaac).

Dieses Stadium tritt, wie der folgende Versuch zeigt, wenige Stunden vor dem zu erwartenden tödlichen Ende während des Blutzuckersturzes ein.

Versuch 22.

Kaninchen, 1740 g.

11. VIII. 13. Blutzucker 0,128 %. 6 Uhr abends: 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 100 intravenös.

13. VIII. 10 Uhr a. m.: Blutzucker 0,128 %. Temp. 37,6°.

10,15 Uhr a. m.: 2,5 ccm Adrenalin 1 : 1000 subk.

Blutzucker: 11,30 Uhr a. m. 0,26 %.

Urin: 1 Uhr mittags: Sacch. +

14. VIII. Gewicht 1680 g. Blutzucker 0,11 %. Temp. 36,9°.

10,30 Uhr: 2 ccm Adrenalin 1 : 1000 subk.

11,30 Uhr a. m.: Temp. 37,2°. Blutzucker: 0,226 %.

15. VIII. 9,30 Uhr a. m.: Temp. 35,1°. Hochgradige Myasthenie. 2 ccm Adrenalin subk.

10,30 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,072 %.

12,45 Uhr p. m.: Tier in Agone.

1,10 Uhr p. m.: †. Blutzucker: 0,03 %.

Es tritt hier noch am zweiten und dritten Vergiftungstage deutlich die Adrenalinwirkung in die Erscheinung, und erst am vierten Tage der Intoxikation, im Stadium der hochgradigen Myasthenie gelingt es nicht mehr, durch Adrenalinzufuhr den Blutzuckerspiegel bis zur Hyperglykämie emporzutreiben.

VI.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Versuche zusammen, so gestatten sie einen Einblick in schwere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherie-

vergiftung. So konnten wir, gemessen an diesen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, folgende Perioden der Diphtherievergiftung unterscheiden:

1. Das Stadium der Latenz.

2. Das Stadium des intrahepatischen Glykogenschwundes ohne Hyperglykämie.

3. Das Stadium der mangelnden Glykogenfixation.

4. Das Stadium der Paralyse der Kohlenhydratbildung, einhergehend mit rapidem Blutzuckersturz.

Gehen wir nun zu einer Bewertung unserer Befunde über, so ist zunächst zu betonen, daß wir in unseren Experimenten, mit wenigen Ausnahmen, ausschließlich eine Vergiftung mit einem beträchtlichen Multiplum tödlicher Toxindosen gewählt haben, die rasch innerhalb von 24—36 Stunden zum Tode der Versuchstiere führte. Bei dieser Art der Vergiftung ist nach den Befunden Abramows der Tod der Versuchstiere unabhängig von den bei langsam verlaufender Vergiftung auftretenden Herzveränderungen, und regressive Veränderungen (fettige Degeneration, granulärer und scholliger Zerfall, Myolyse) sind bei der Sektion der Versuchstiere nicht nachweisbar. Auch die Nervi vagi und phrenici bieten nach Abramow zu dieser Zeit keinerlei Veränderungen dar. Ebensowenig lassen sich erhebliche Veränderungen von seiten der Herzganglien nachweisen, durch welche der Herzstillstand erklärt werden könnte. So bleiben, wenn wir von den anatomischen Veränderungen bei akuter Diphtherievergiftung ausgehen, als Stütze für die Erklärung der schweren Vergiftungssymptome die regelmäßig nachweisbaren tiefgehenden Veränderungen in den Nebennieren übrig. Diese Veränderungen bestehen nach Abramow in einem gänzlichen Schwund der Chromsubstanz und in einer Erschöpfung der Medullarzellen, wozu noch schwere Hämorrhagien und Nekrosen in Rinde und Mark der Nebennieren hinzutreten. Man gewinnt aus diesen Veränderungen den Eindruck, daß die Zellen unter der Einwirkung eines starken, spezifischen toxischen Reizes rasch in einen Zustand völliger Erschöpfung geraten und zugrunde gehen, wobei die Adrenalinsekretion der Nebennieren aufgehoben wird[1]).

1) In jüngster Zeit haben Versuche von Marie (Zeitschrift für Immunitätsforschung 1919, Bd. 17) und Abramow und Mischennikow (ebenda 1913, Bd. 20) enge Beziehungen zwischen Adrenalin und Diphtheriegift in vitro ergeben. Das Adrenalin besitzt hiernach das Vermögen, Diphtherietoxin zu entgiften. Während nach Marie der Prozeß der Entgiftung des Toxins auf einer chemischen Reaktion zwischen dem Toxin und dem Adrenalin beruht, handelt es sich nach Abramow bei dieser Reaktion um einen kolloidalen Vorgang, bei welchem das Toxin durch das kolloidale Adrenalin zur Ausfällung gelangt.

Aus allen diesen Erwägungen resultiert für uns der Schluß, daß die bei der akuten Diphtherievergiftung beobachteten Störungen in erster Linie auf die schwere Läsion der Nebennieren zurückzuführen sind. Hierfür spricht neben den erwähnten pathologisch-anatomischen Befunden, die eine Insuffizienz, bzw. einen Funktionsstillstand der Nebennieren durchaus verständlich erscheinen lassen, auch die bis in Details sich erstreckende Übereinstimmung zwischen dem klinischen Bilde des akuten Nebennierenausfalls im Tierexperiment und dem Symptomenbild der akuten Diphtherievergiftung. Die charakteristischen Symptome der starken Blutdrucksenkung, die Hypothermie, die Myasthenie und Apathie, die Störungen der Blutzuckerregulation finden sich in gleicher Weise wie bei der Nebennierenexstirpation auch bei der akuten Diphtherievergiftung ausgeprägt.

Ob nicht neben den schweren Störungen der Nebennierentätigkeit auch eine Schädigung der Leberfunktionen bei der Diphtherievergiftung eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben. Doch sprechen die geschilderten Momente dafür, daß im Vordergrunde des Vergiftungsbildes die Nebennieren stehen, und daß die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber nicht primär auf Störungen der Leberfunktionen zurückgehen, sondern daß die Leber nur der Schauplatz einer Störung des Zuckerstoffwechsels ist, deren Zentrum in den Nebennieren zu suchen ist.

Aus diesen Gesichtspunkten heraus wird auch ein anatomisches Moment verständlich, daß nämlich im Gegensatz zur Phosphorvergiftung bei der Diphtherievergiftung eine ausgesprochene Verfettung der Leber vermißt wird. Darin berührt sich die Diphtherievergiftung mit der akuten Nebenniereninsuffizienz, bei der gleichfalls eine ausgesprochene Verfettung der Leber fehlt, und dadurch tritt sie in einen gewissen Gegensatz zu der ihr klinisch so ähnlichen Phosphorvergiftung, bei der nach Frank und Isaac, dem Obduktionsbefunde entsprechend, die Leber auch den biologischen Mittelpunkt der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bildet. Aus diesem Grunde können wir auch den Argumenten von Neubauer und Porges nicht ohne weiteres folgen, welche die Störungen des Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung im wesentlichen auf ein Schwinden der chromaffinen Substanz zurückführen und Phosphorvergiftung und Nebenniereninsuffizienz in ihren biologischen Endeffekten identifizieren.

So sind unsere Versuche, welche zur Aufdeckung der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherievergiftung geführt haben, eine weitere Stütze dafür, daß das Diphtherie-

toxin den exquisiten organotropen Giften im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie zuzurechnen ist. In dieser Hinsicht reiht sich das Diphtherietoxin anderen spezifisch organotropen Giften an, die in analoger Weise, wie das Diphtheriegift auf die Nebennierenzellen, spezifisch auf bestimmte Zellen des Organismus eingestellt sind. So wirkt z. B. das Tetanustoxin und Botulismustoxin auf gewisse Partien des zentralen Nervensystems, das von den Staphylokokken produzierte Staphylolysin auf die roten Blutkörperchen, das Scarlatinagift auf die Nieren und das Gift des Gelbfiebererregers in exquisiter Weise auf die Parenchymzellen der Leber.

Literatur.

Abramow, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912, Bd. 15, Hft. 1; Virchows Arch. 1913, Bd. 214, Hft. 3. — Bang, Der Blutzucker. Wiesbad. 1913. — Batelli u. Boatta, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 54, p. 1203, 1902. — Behring, Dtsche. med. Wochenschr. 1890. — Bierry u. Malloizel, Compt. rend. soc. biol. 65, 232, 1908. — Blum, Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 146, 1901. — Biedl, Innere Sekretion 1913. — Ehrmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 55, Heft 1. — Frank und Isaak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 64. — Dieselben, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909, Bd. 7, 326. — Dieselben, Verhandlg. des Kongresses für innere Med. 1909, 432. — Frentzel, Pflügers Arch. Bd. 56, S. 273. — Freund u. Marchand, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 56. — Dieselben, ebenda Bd. 73, S. 276. — Goldzieher, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 22. — Hannes, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100, S. 287. — Kahn und Starkenstein, Pflügers Archiv Bd. 139, S. 181, 1911 und Bd. 140, S. 325. — Leede, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 77, S. 297. — Löwi, Noordens Handbuch der Path. des Stoffwechsels II, S. 720. — Luksch, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 14. — Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 44. — Derselbe, Verhandlg. der Deutsch. Pathol. Gesellschaft 1910. — Metzger, Münchn. med. Wochenschr. 1902, Nr. 48. — Neubauer und Porges, Biochem. Zeitschr. 1911, S. 290. — Neubauer, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, Bd. 61, S. 387. — Ott, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 263. — Otto, Zeitschr. f. Biologie Bd. 28, S. 253. — Porges, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, S. 341. — Derselbe, ebenda Bd. 70, S. 243. — Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 51. — Ritchie und Bruce, The suprarenal glands in. diphtheritic toxaemia. Quart. Journ. of exp. Phys. Vol. 4, Nr. 2, 1911. — Roux und Yersin, Anal. de l'inst. Pasteur 1888, 1889, 1890. — Salkowski, Virchows Arch. Bd. 34, S. 73. — Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 1202. — Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1783; Pflügers Arch. 1910, S. 259. — Strubell, Zeitschr. f. Hygiene 1910, S. 145. — Tscheboksaroff, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23. — Zanfrognini, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. — Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 5.

VIII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.
(Direktor Prof. Dr. Krehl.)

Das Blutbild beim Hunde mit Eckscher Fistel.

Von
Erich Nassau.

(Mit 3 Kurven.)

Wir kennen die wichtige Rolle, die der Leber während der embryonalen Entwicklung des Organismus als blutbildendes Organ zukommt, eine Funktion, die wohl zur Zeit der Geburt oder bald nachher erlischt. Wenn aber zu dieser Zeit das Knochenmark und die Milz fast ausschließlich die Neubildung und den Ersatz der roten Blutkörperchen übernehmen, so sind wir doch durch eine Reihe von Beobachtungen darauf hingewiesen worden, daß die Leber diese Funktion wieder aufnehmen kann (1), dann nämlich, wenn große Mengen roter Blutkörperchen zugrunde gehen oder die hämatopoetische Fähigkeit des Knochenmarks durch Neubildungen usw. daniederliegt. Wir möchten hier auf die Arbeiten von M. Schmidt (1a), v. Domarus (2), Meyer und Heinecke (3), Freytag (4) verweisen, die nicht ganz ohne Widerspruch geblieben sind, [Itami (5); Blumenthal und Morawitz (6),] aber durch Beobachtungen der klinischen Pathologie gestützt werden: Askanazy (7) fand bei schweren Anämien erythroblastische Herde in der Leber. — In der Leber sollen weiterhin die größte Zahl der roten Blutkörperchen zugrunde gehen; von anderer Seite (Nägeli) ist diese Funktion dagegen bestritten worden; denn dieser Autor meint, daß nur die Organe, welche als Quelle der Bildung der roten Blutkörperchen angesehen werden, also im wesentlichen Knochenmark und Milz, auch die Untergangsstätten der Erythrocyten seien.

Schließlich kennen wir noch Beziehungen zwischen dem Sekretionsprodukt der Leber, der Galle und dem Blute: einmal dürfen wir die Gallenfarbstoffe als aus dem Hämoglobin entstanden ansehen, und dann kennen wir seit der Beobachtung von Hünefeld, die später von v. Limbeck (8, 9) im Experiment bestätigt wurde, die hämolytische Fähigkeit der gallensauren Salze.

Unter diesen Umständen lag es nahe, zu untersuchen, ob sich bei partieller Ausschaltung der Leber, wie sie durch die Ecksche Fistel, (d. h. Porta-Cavaanastomose möglich ist, Veränderungen im Blutbilde und im physikalisch-chemischen Verhalten des Blutes feststellen ließen. Die Ernährung der Leber selbst wird dabei nur noch durch die Arteria hepatica propria besorgt.

Zu unseren Untersuchungen standen uns 35 Hunde zur Verfügung, die nach der von Fischler und Schröder (12) angegebenen Methode operiert waren. Herr Professor Fischler schlug mir vor, bei diesen Hunden das Blut eingehend zu untersuchen. Ich habe mich dabei andauernd seiner Hilfe und seines Rates zu erfreuen gehabt.

Über das Blutbild des Hundes unter normalen Bedingungen sind wir durch eine Arbeit von Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer (11) und durch die Monographie von Klieneberger und Carl (10) unterrichtet. Diese Autoren fanden:

Tabelle 1[1]).

Schittenhelm, Weichardt und Grießhammer	Klienberger und Carl	Eigene Beobachtungen
Zahl d. R. 5½—6000000	7225000	5,4—7,300000 (6,4)
» d. W. 9—12000	10000	5000—13400 (7700)
N. 63—77% (71,8%)	Po. 77,36%	N. 63 —79 % (72 %)
L. 17—25% (18,5%)	gr. L. 7,0 %, Kl. L. 8,6 % } 16,5%	L. 13 —25½% (18,6%)
Eos. 3—5 % (3,7%)	Eos. 4,2 %	Eos. 3½—13 % (4,2%)
Ügf. u. gr. Mo. } 4—6 % (4,1%)	Mo. 0,3 %, Ügf. 2,5 % } 2,8%	Ügf. u gr. Mo. } 2⅔— 6½% (5,2%)
Mastz. nur sehr selten.	Mastz. 0,04%	Mastz. sehr selten
		Rzf. ⅓— 2 % (1 %)

Bei dem Vergleich der von Schittenhelm usw. einerseits und Klieneberger und Carl andererseits gefundenen Werte, liegt eine wesentliche Abweichung eigentlich nur in der Zahl der Mononukleären

1) Die eingeklammerten Zahlen sind die Durchschnittswerte aus unseren sämtlichen Zählungen.

und der Übergangsformen (4,8 : 2,8), doch haben wir bei zahlreichen Zählungen Werte gefunden, die diese Zahlen nach beiden Richtungen umfassen. Die Resultate unserer Beobachtungen haben wir in der dritten Rubrik angegeben, es findet sich keine Abweichung, die außerhalb der physiologischen Schwankungen oder Fehlergrenzen läge. Wir haben für die Reizungsformen eine besondere Rubrik angelegt, da diese Zellform beim Hunde nahezu regelmäßig auftritt und bei Giemsa-Färbung durch ihr dunkelblaues Protoplasma wohl charakterisiert ist. Vermieden haben wir es dagegen kleine und große Lymphocyten gesondert zu zählen; ferner haben wir, ebenso wie Schittenhelm usw., die Mononukleären und Übergangsformen für sich rubriziert, da deren Stellung im Blutbilde noch nicht durchaus gesichert erscheint. Bemerken wir noch, daß wir ebenso wie Klieneberger und Carl, Morawitz usw. stets normalerweise kernhaltige rote Blutkörperchen fanden, daß Ringformen nicht selten waren und daß sich bei Färbung mit dem Giemsaschen Farbgemisch die Granulationen der Polymorphkernigen schlecht oder unregelmäßig zu färben pflegen, so glauben wir die wichtigsten Charakteristika des normalen Blutbildes beim Hunde hervorgehoben zu haben. Veränderungen in der Zellverteilung im Blute, die auf die beim Hunde häufigen Darmschmarotzer zurückzuführen waren, haben wir mit Sicherheit nie gesehen.

Zu unseren Untersuchungen benutzten wir stets Blut aus der Ohrvene, das entnommen wurde, nachdem die Haare durch Rasieren entfernt worden waren. Zur Zählung der roten und weißen Blutkörperchen verwandten wir die Thoma-Zeißsche Kammer, und zwar wurden für die Erythrocyten stets 128 kleine Quadrate, für die Leukocyten mindestens 300 Zellen ausgezählt. Um die Verteilung der einzelnen Arten weißer Zellen zu bestimmen, färbten wir Ausstriche mit eosinsaurem Methylenblau nach May-Grünwald und mit methylazurhaltigem Methylenblau-Eosin nach Giemsa, und zwar benutzten wir für erstere die Methode wie sie Nägeli angegeben hat, zur Herstellung der letzteren die Vorschriften Schmorls. Bei Beobachtungen mit Ölimmersion bestimmten wir stets 300—500 weiße Zellen, nach Möglichkeit an beiden Arten von Präparaten. Zur Bestimmung benutzten wir den Atlas von Meyer und Rieder (13) und die Monographien von Nägeli (14) und Morawitz (15).

Mit den Verhältnissen des normalen Hundes vergleichen wir in der folgenden Tabelle die Werte, die wir als Durchschnittswerte beim Eck-Hund gefunden haben. Die Zahlen sind an zwölf Hunden gewonnen, deren Blutbild zum größten Teile zu wiederholten Malen beobachtet wurde.

Tabelle 2.

	Normalhund	Eck-Hund
Zahl der R.	5,4—7,300000 (6,4)	4,6—7,080000 (6,2)
» » W.	5000—13400 (7700)	6300—15400 (9600)
N.	63 —79 % (72 %)	69 2/3—77 % (72,3%)
L.	13 —25 1/2 % (18,6%)	10 —23 1/2 % (17,5%)
gr. Mo. u. Ügf.	2 2/3— 6 1/2 % (5,2%)	3 — 6 % (4,3%)
Rzf.	1/2— 2 % (1 %)	1/3— 2 % (1 %)
Eos.	3 1/2—13 % (4,2%)	1 —10 1/2 % (4,9%)
Bas.	sehr selten	sehr selten.

Wir sehen also keine wesentlichen Abweichungen zwischen den Befunden bei unsern normalen Hunden und denen mit Eckscher Fistel. Zu bemerken ist noch, daß wir weder Jugendformen der Erythrocyten noch Degenerationsformen in vermehrter Menge auftreten sahen. Auch konnten wir außer ganz vereinzelten Myelocyten keine Veränderung der weißen Blutzellen beobachten.

Es könnte jetzt wohl der Einwand erhoben werden, daß die Durchschnittszahlen aus einer großen Reihe von Zählungen nichts auszusagen brauchten über eventuelle Verschiebungen des Blutbildes im einzelnen Fall. Daher untersuchten wir drei Hunde vor und nach der Operation.

Tabelle 3.

Hund Nr.		Zahl d. R.	Zahl d. W.	N. in %	L. in %	gr. Mo. u. Ügf. in %	Rzf. in %	Eos. in %	Bas. in %
139	a. op.	6 050 000	6 500	71	15	3 1/2	1/2	10	1/3
	p. op.	6 300 000	8 300	74 2/3	10	4 1/2	—	10 1/2	—
160	a. op.	6 800 000	13 200	63 1/2	20	3 1/2	2	10 1/2	1/3
	p. op.	7 200 000	10 200	70 1/2	17	3	2	7 1/2	—
161	a. op.	6 200 000	10 100	70 1/2	17	4	2 1/2	6	—
	p. op.	6 400 000	9 200	70	16 1/2	3	1 1/2	4	—

Beim Vergleiche der jeweilig zusammengehörigen Werte fallen zwar einzelne Verschiedenheiten auf: so vor allem eine deutliche, wenn auch mäßige Zunahme der Erythrocyten, die bei den allgemeinen Durchschnittswerten nicht zum Ausdruck kommt. Bei anderen Hunden haben wir dagegen nach der Operation eine Abnahme der Zahl der Erythrocyten beobachtet. Wir haben nur die Hunde 139, 160 und

161 ausgewählt, weil diese die einzigen sind, bei denen wir Zählungen sämtlicher Zellarten besitzen, und wir halten uns daher nicht für berechtigt, dieser Zunahme der Erythrocyten eine große Bedeutung beizumessen. — Die Zahlen der Leukocyten und ihre Verteilung haben sich nicht geändert oder die Schwankungen lassen sich durch andere experimentelle Versuchsbedingungen erklären, unter denen die Hunde zur Zeit der Zählung standen.

Zusammenfassend ließe sich also sagen: einen deutlichen Einfluß hat die partielle Leberausschaltung auf das Blutbild des Hundes nicht, denn die Abweichungen liegen in den Grenzen, die durch Fehler der Methodik und physiologische Schwankungen bedingt sind. Alle Hunde befanden sich zur Zeit der Untersuchung völlig wohl; weder in ihrem Benehmen, noch in ihrer Freßluft zeigten sich Erscheinungen, die Folgen der Operation hätten sein können. Schwerkranke Tiere sind bei diesen Zählungen ausgeschlossen worden. Daher glauben wir, daß das Blutbild des Hundes mit Eckscher Fistel sich nicht wesentlich anders verhält als das des normalen Hundes.

Weiterhin haben wir eine Reihe von Hunden untersucht, die nach Anlegung der Eckschen Fistel unter besonderen Bedingungen standen: so beobachteten wir sechs Hunde mit Fleischintoxikation, sechs Hunde nach parenteraler Einverleibung von Eiweiß und zwei Hunde mit toxischen Erscheinungen nach Phlorhizininjektionen.

Von Schittenhelm (17) und Magnus-Alsleben (18) ist die Fleischintoxikation als identisch oder wenigstens wesensverwandt mit Erscheinungen der Anaphylaxie dargestellt worden. Seit den Untersuchungen von Biedl und Kraus (16) wissen wir, daß im anaphylaktischen Schock des Hundes die Leukocyten fast vollständig aus dem Blutbilde verschwinden und die absolute Zahl der polynukleären Zellen schnell abnimmt. Goldscheider und Jakob zeigten dann, daß diese Leukopenie von einer starken Zunahme der polynukleären Zellen, einer Leukocytose gefolgt ist. Diese zunächst am Kaninchen erhobenen Befunde wurden dann von Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer (11) auch im anaphylaktischen Schock des Hundes nachgewiesen und festgestellt, daß die Leukopenie nach etwa 2 Stunden ihr Optimum erreicht hat, um bereits nach 4 Stunden einer deutlichen Leukocytose Platz zu machen, die auch am nächsten Tage noch nachweisbar ist. Daß das klinische Bild der Fleischintoxikation mit den klassischen Symptomen des anaphylaktischen Schocks nichts gemein hat, ist von Fischler (19) ausführlich dargelegt worden. Aber auch im Blutbilde konnten wir bei

unseren sechs Hunden, die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten, nichts finden, was den Veränderungen im anaphylaktischen Schock geglichen hätte: keine Leukopenie, keine folgende Leukocytose, kein Verschwinden der polymorphkernigen Leukocyten aus dem Blute, keine Abnahme der Zahl der eosinophilen Zellen und der Übergangsformen. Zwei ausführliche Protokolle zeigen dieses Verhalten am besten.

Tabelle 4.

Hund Nr.	Datum	Zahl d. W.	N. in %	L. in %	Ügf. u. gr. Mo. in %	Rzf. in %	Eos. in %	Bas. in %
125	14./XII.	9 200	72	17½	7	—	3½	—
	15./XII.	9 200	71	16½	5	3	3½	—
	16./XII.	12 000	70⅓	15⅔	6	3	2	—
148	17./II.	9 900	74	19⅓	3	1	2	½
	18./II.	9 100	75	17	4	1⅔	2	⅓
	21./II.	10 300						

Hund 125: befindet sich am 14. XII. 12 noch ganz wohl, erhält große Mengen Fleisch und Hundekuchen. Am 15. XII. 12 zeigt der Hund bereits deutlich alle Symptome einer Fleischintoxikation, Ataxie usw., am 16. XII. schwere Intoxikation. Der Hund ist apathisch. Erhält 5 ccm Phosphorsäure in 100 ccm Wasser und 200 ccm Milch per os. Trotz dieser Therapie Exitus gegen 2 Uhr nachmittags. Fistel gut durchgängig.

Hund 148: Zeigt am 17. II. 13 die deutlichen Symptome der Fleischintoxikation. Das Blutbild zeigt keine Abweichung gegen die Norm, und auch die Zahl der Leukocyten ist weder auffallend hoch noch auffallend tief. Am 18. II. befindet sich der Hund nicht besser als am 17. II. Die Erscheinungen halten dann bis zum 22. II. 13. an. Exitus des Hundes an Fleischintoxikation. Fistel groß und gut durchgängig.

Sowohl in diesen beiden Fällen als auch in den übrigen vier untersuchten verhält sich also das Blutbild durchaus konstant. Selbst Hund 148, bei dem die Intoxikation 6 Tage andauerte, zeigte keine auffallenden Schwankungen in der Verteilung der weißen Zellen. Also ergeben sich auch aus dem Verhalten des Blutes keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß die Fleischintoxikation und die Erscheinungen der Anaphylaxie identisch seien.

Eine weitere, wenn auch nur indirekte Bestätigung dieser Versuche dürfen wir aber darin erblicken, daß wir auch bei parenteraler Einverleibung von Eiweiß beim Hunde mit Eckscher Fistel keine Veränderungen im Blute finden konnten, wie sie beim normalen Hunde unter diesen Bedingungen aufzutreten pflegen.

Schon Hamburger und Reuß (20) hatten 1904 beobachtet, daß nach parenteraler Einverleibung von Eiweiß eine Leukopenie auftrete, charakterisiert durch eine Abnahme der neutrophilen Leukocyten. Für das Verhalten des Hundes finden sich dann genauere Angaben in den schon zitierten Arbeiten von Biedl und Kraus (16), und Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer (11). Bei einer Zahl von normalen Hunden und Hunden mit umgekehrter Eckscher Fistel waren Leukopenie, folgende Leukocytose usw. wohl ausgeprägt. Wir beobachteten Abnahme der weißen Zellen von 8000 auf 3000; von 12 900 auf 6800; von 10 800 auf 7030 beim Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel und Stürze von 13 600 auf 6300; von 15 400 auf 6800; von 6300 auf 4050 usw. beim normalen Hunde. Im Blutbilde verschwanden die neutrophilen Leukocyten im Durchschnitt um etwa 10—12 %, im höchsten Falle um 17 %, so daß der Gehalt an polynukleären Zellen bis auf 55 % herabsank. Diese Leukopenie, die wohl ihr Optimum nach 2 Stunden erreicht hatte, war, wie dies ja von Schittenhelm dargestellt worden ist, bald von einer Leukocytose gefolgt, die länger als 24 Stunden noch gut nachweisbar war. Ganz anders verhielt sich der Eck-Hund: wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, haben wir als höchsten Wert für die Abnahme der weißen Zellen 1100 gefunden. Bei anderen dagegen sogar eine Zunahme, die aber wohl zum größten Teile an Fehlern der Methodik liegt; denn dort wo die Zunahme am größten ist, handelt es sich um Hunde mit auffallend hohen Werten der Leukocyten schon vor der Reinjektion des Antigens. Als Antigen wurde Eierklar benutzt, das zur Reinjektion stets intravenös, zur Sensibilisierung teils intravenös, teils subkutan gegeben wurde. Eine ausführliche Kritik dieser Versuche wird von anderer Seite geliefert werden; wir begnügen uns hier, die Befunde und Veränderungen im Blutbilde mitzuteilen.

In allen Fällen vermißten wir also die Erscheinungen, wie sie für den normalen Hund im anaphylaktischen Schock beschrieben worden sind. Die Zahl der neutrophilen Zellen war sogar in allen Fällen bis auf einen (145) erhöht, ohne daß wir dieser Erscheinung eine besondere Bedeutung beimessen möchten.

Wie aus der Tabelle 5 weiterhin ersichtlich ist, haben wir beim Eck-Hunde auch bei wiederholten Injektionen — die Abstände betrugen 2—4 Tage — die Befunde Schlechts (21, 22), die am Meerschweinchen und am Hunde erhoben wurden, nicht beobachten können. Schlecht fand, daß nach wiederholten Injektionen großer Mengen des Antigens die Zahl der Eosinophilen und Basophilen

Tabelle 5.

Eck-Hund Nr.	Leukocyten a. Inj.	Leukocyten p. Inj.	Differenz	Zeitintervall zwischen den beiden Zählungen in Stunden	Verschiebungen im Blutbilde (+ Zunahme, — Abnahme)					
					N. in %	L. in %	Gr. Mo. u. Ügf. in %	Rzf. in %	Eos. in %	Bas. in %
109	6 700	6 400	— 300	2	—	—	—	—	—	—
137	21 200	22 500	+ 1300	2	—	—	—	—	—	—
	22 900	23 900	+ 1000	$2^1/_2$	—	—	—	—	—	—
138	8 200	7 100	— 1100	2	—	—	—	—	—	—
	10 900	10 800	— 100	2	+ $6^1/_2$	— $4^1/_2$	— 3	— $1^1/_2$	+ $2^1/_2$	—
	9 400	9 800	+ 400	$2^1/_2$	+ $4^1/_2$	— 1	+ $^1/_2$	—	— 3	—
145	10 300	9 500	— 800	$2^1/_2$	— $5^1/_2$	+ $3^1/_2$	+ $1^1/_2$	— $^1/_2$	+ $^1/_2$	—
159	11 000	11 900	+ 900	$2^1/_2$	+ $1^1/_2$	— $^1/_2$	— $^1/_2$	—	— $^1/_2$	—
	10 900	9 900	— 1000	3	+ 3	— $2^1/_2$	+ $1^1/_2$	— $^1/_2$	— $1^1/_2$	—
	12 300	13 500	+ 1200	2	—	—	—	—	—	—
184	6 300	6 700	+ 400 (in Äthernarkose)	2	+ $7^1/_2$	— $9^1/_2$	+ $1^1/_2$	+ $^1/_2$	—	—

langsam anstieg. Für den normalen Hund scheint dieser Befund keine Gültigkeit zu haben, wie dies Schittenhelm usw. hervorheben: jedenfalls liegt dies daran, daß beim Hunde so große Mengen Antigen zur Erzeugung dieser Eosinophilie notwendig sind, wie sie bei der üblichen Methodik von Sensibilisierung und Reinjektion nie zur Anwendung kommen.

Endlich sei noch über einen Hund berichtet, der toxische Erscheinungen nach Phlorhizin-Injektionen zeigte. Das Blutbild bot keinerlei Besonderheiten dar und zeigte nur geringe Schwankungen während der Beobachtung.

Tabelle 6.

	Zahl der Erythrocyten	Zahl der Leukocyten	N. %	L. %	Ügf. + gr. Mo. %	Eos. %	Rzf. %	Bas. %
12. XII.	6 100 000	8900	77	11 1/2	5	3	1 1/2	—
15. XII.	—	—	74	14	4 1/2	6	1 1/2	—
16. XII.	5 900 000	8200	78 1/2	12 1/2	3 1/2	4	1	1/2

Der Hund bekam am 15. XII. die ersten Erscheinungen der Intoxikation und starb am 16. XII. 12. Ganz gleich verhielt sich ein weiterer Hund unter den gleichen Versuchsbedingungen.

Viel eingreifendere Wandlungen, als während der bisherigen Versuche, bot dagegen eine Reihe von Hunden im Verhalten der Erythrocyten, denen nach Anlegung der Fistel der Hauptgallengang unterbunden wurde.

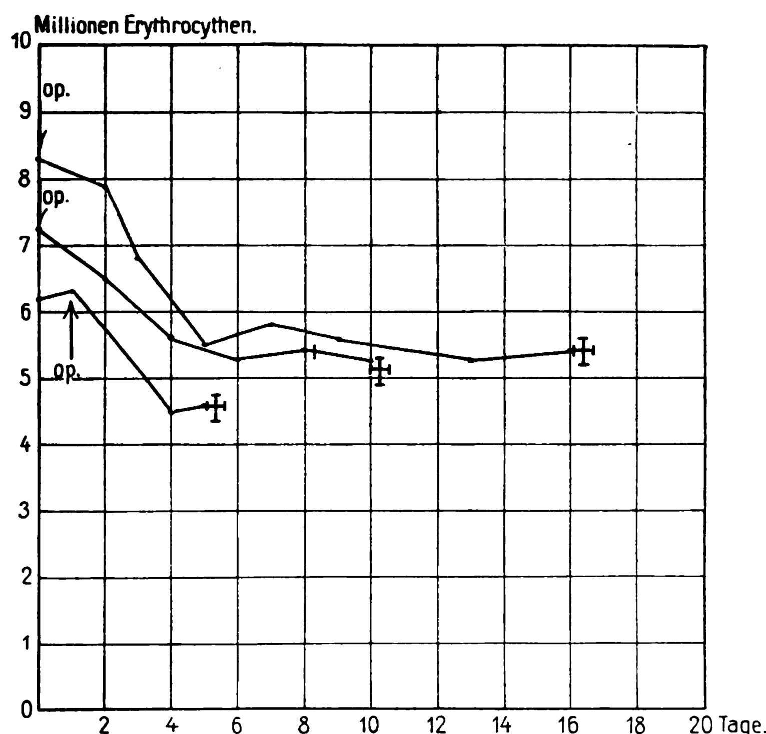
Von amerikanischen Autoren (Bernheim und Voegtlin) (24) ist behauptet worden, daß Hunde unter diesen Versuchsbedingungen nicht ikterisch würden; und zwar weil "the formation of bile and bile acids is very markedly decreased in the Eck fistula dog. The depression of this liver function occurs to such an extend that ligature of the common bile duct is not followed by obstruction jaundice, and only a neglegibel excretion of bile pigment and bile acids in the urin". Als Erklärung für diese Tatsache geben diese Autoren an, daß "according our experiments the amount of bile pigments formed is dependant of the blood flow through the liver", also beim Hunde mit Eckscher Fistel, wo die Zirkulationsverhältnisse schlechtere sind, herabgesetzt. Es ist hier zunächst zu sagen, daß in letzterer Zeit eine andere Arbeit von G. H. Whipple und C. W. Hooper (25) erschienen ist, die bei Hunden mit Eckscher Fistel und Unterbindung des Choledochus wohl Ikterus auftreten sahen, allerdings später

und in geringerem Grade, als bei normalen Hunden. Auch sie suchten die Erklärung hierfür in einer geringeren Tätigkeit der Leberzellen. Und auch wir fanden bei drei Hunden, bei denen beide Operationen ausgeführt wurden, starken Ikterus, der bereits am zweiten oder dritten Tage nach der Unterbindung und Durchschneidung des Gallenganges deutlich war und an Intensität bald zunahm. Keiner von unseren Hunden lebte länger als 16 Tage. Die Hunde gingen dann offenbar an Entkräftung zugrunde, da sie sehr schlecht fraßen. Sie magerten stark ab, waren stets müde und schläfrig. Im Urin waren sämtliche Proben auf Gallenfarbstoffe positiv.

An eine verminderte Sekretion der Galle von seiten der Leberzellen zu denken, liegt kaum Grund vor. Wenigstens dürfte die Herabsetzung dieser Leberfunktion nicht sehr groß sein. Fanden wir doch bei zahlreichen Sektionen von Eck-Hunden die Gallenblase stets gut gefüllt mit gesund aussehender Galle. Und auch bei den drei Hunden mit unterbundenem Choledochus war die Gallenblase prall gefüllt, die großen Gallenwege bis zur Dicke eines kleinen Fingers ektasiert, und es bestand starker Ikterus sämtlicher Organe. Genauere quantitative Untersuchungen über diesen Punkt liegen unseres Wissens noch nicht vor. Wo die Ursachen für diese so ganz verschiedenen Ergebnisse von Bernheim und Voegtlin, die gar keinen Ikterus fanden, gegenüber denen von Whipple und Hooper, die schwachen und vielleicht auch verspätet auftretenden Ikterus beobachteten, liegen, wissen wir nicht. Wir sahen bei unseren Hunden starken Ikterus, der bereits am zweiten Tage anfing, Skleren und Mundschleimhaut zu färben und in dessen Verlauf die Hunde zugrunde gingen. Nach den vorliegenden Arbeiten scheint es, als sei die Versuchsanordnung ganz die gleiche, nur die Methodik bei der Anlegung der Fistel war verschieden.

Uns waren aber Veränderungen im Blutbilde wichtig, die, wie schon erwähnt, die Erythrocyten betrafen. Bei unseren drei Hunden fand sich regelmäßig nach der Operation eine deutliche Abnahme der roten Blutkörperchen, die sich auf etwa 2 000 000 belief. Nach diesem Abfall, der am sechsten Tage p. op. erreicht war, hielt sich die Zahl der Erythrocyten auf dem erreichten Werte mit nur noch geringfügigen Schwankungen. Die Verhältnisse werden am deutlichsten aus den drei folgenden Kurven hervorgehen, die so gewonnen sind, daß auf der Abszisse die Zahl der Tage, auf der Ordinate die Zahlen der roten Blutkörperchen eingetragen sind (Kurve I).

Hund 157: Am 28. I. 1913: Anlegung der Eckschen Fistel und Unterbindung des Ductus choledochus. Am 29. I. Befinden gut. Am



Kurve I.

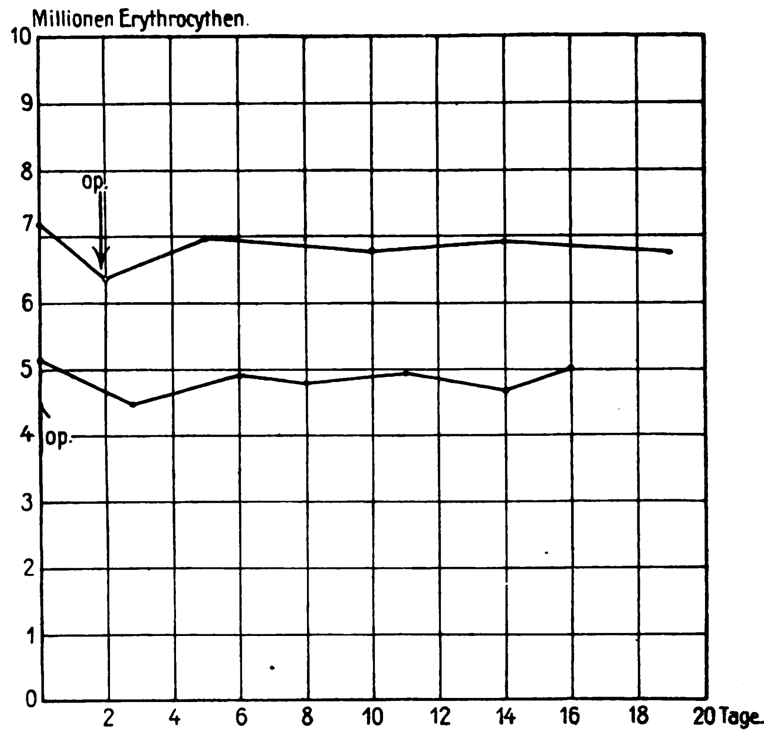
Eck-Hunde (157, 161, 184) mit unterbundenem Hauptgallengang.

31. I. leichte Gelbfärbung der Mundschleimhaut. Skleren nicht ikterisch. Harn enthält reichlich Gallenfarbstoff. Am 3. II.: Hund scheint etwas apathisch und schläfrig. Frißt schlecht. Deutlicher Ikterus von Mundschleimhaut und Skleren. Der Hund wird dann immer schlechter. Am 14. II. ist der Hund sehr matt, somnolent, kann sich kaum auf den Beinen halten. Am 15. II. Exitus. Obduktion gibt Ikterus sämtlicher Organe. Atrophie der Leber. Gallengänge und Gallenblase mit hellgelber Galle gefüllt.

Hund 161: Ecksche Fistel und Unterbindung des Ductus choledochus am 20. II. 13. Am 21. II. befindet sich der Hund relativ wohl. Am 22. II. leichter Ikterus der Mundschleimhaut. 24. II. deutlicher Ikterus. Die Bauchwunde ist z. T. wieder aufgegangen und wird frisch genäht. Deutliche Gallenfarbstoffreaktion im Harn. Der Ikterus nimmt dann an Intensität noch zu. Am 27. II. reißt sich der Hund seine Wunde auf. Exitus.

Hund 184: Anlegung der Eckschen Fistel im April 1913. Relaparotomiert zwecks Unterbindung des Choledochus am 19. V. 13 (nachdem sich der Hund ganz von der ersten Operation erholt hatte). Am 21. V. traten die ersten Spuren von Ikterus auf; der Ikterus wurde intensiver, Gallenfarbstoffproben positiv. Wie bei den beiden anderen Hunden finden wir bemerkt, daß der Hund matt und müde war, somnolent wurde, schlecht fraß. Am 29. V. ging er zugrunde. Obduktion wie bei Hund 157. Keine weiteren pathologischen Befunde.

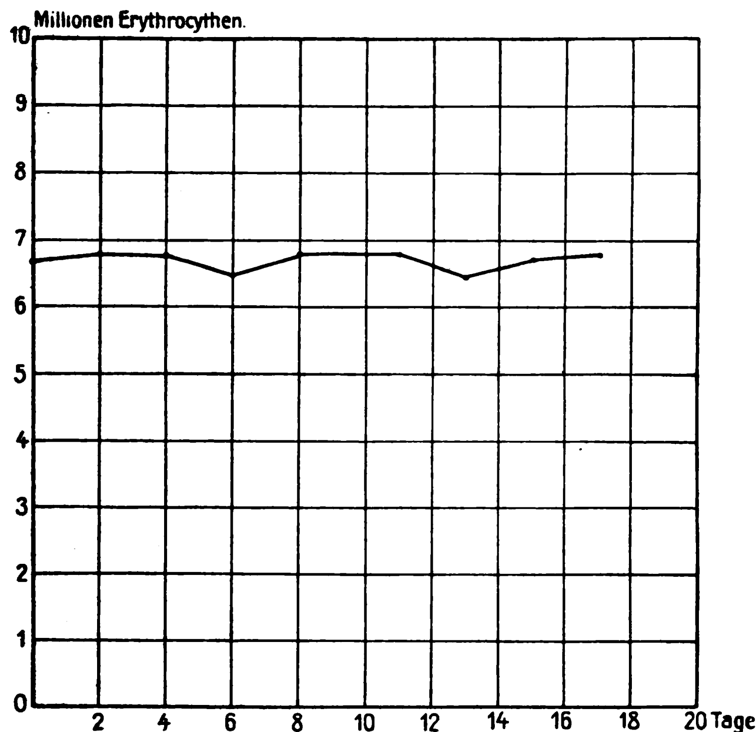
Daß in dem Verhalten dieser Hunde in bezug auf das Blutbild Unterschiede bestanden gegenüber dem Hunde mit Eckscher Fistel ohne Unterbindung des Choledochus und gegenüber dem normalen Hunde mit unterbundenem Hauptgallengange, ergaben Zählungen,



Kurve II.
Eck-Hunde (165, 180) ohne unterbundenen Hauptgallengang.

die wir bei solchen Hunden zur Kontolle vornahmen und deren Kurven wir in folgendem wiedergeben (Kurve II u. Kurve III). Die Zählungen der roten Blutkörperchen bei diesen Hunden wurden in Abständen von 2—4 Tagen vorgenommen und erstreckten sich über 18 Tage; also etwa über den gleichen Zeitraum, wie der Hund gelebt hatte, der die doppelte Operation, Ecksche Fistel und Unterbindung des Choledochus, am besten überstand. Bei unseren beiden Hunden mit Eckscher Fistel sehen wir wohl zunächst ein leichtes Absinken der Erythrocytenwerte. Doch läßt sich dieses durch die stärkeren Blutverluste bei der Operation erklären, denn am vierten Tage etwa finden wir wieder ein Ansteigen der Zahlen, die sich dann, von kleinen Schwankungen abgesehen, auf einer gleichmäßigen Höhe erhalten. — Endlich wollen wir noch bemerken, daß die Verteilung der weißen Zellen keinerlei Besonderheiten aufwies, und daß wir pathologische Zellformen nie beobachteten.

Suchen wir nach einer Erklärung für diese Erscheinung, so möchten wir hierzu an Arbeiten von v. Limbeck (8, 9) anknüpfen, der zuerst die hämolytische Fähigkeit der gallensauren Salze erkannte. Daß beim normalen Tiere diese Wirkung der gallensauren



Kurve III.
Normalhund (147) mit unterbundenem Hauptgallengang.

Salze vielleicht nicht zustande kommt, mag möglicherweise daran liegen, daß bei dem Kreislauf Leber—Galle—Darm—Leber—Galle die Resorption durch den Darm eine so langsame ist und jedenfalls so wenig gallensaure Salze in die Blutbahn gelangen, daß es der Leber ein leichtes ist, die ihr durch die Pfortader zugeführten Bestandteile für den allgemeinen Kreislauf unschädlich zu machen. Beim Hunde mit Eckscher Fistel ist — da man eine genaue quantitative Bestimmung der Gallenmenge zurzeit noch nicht in ausreichender Weise gemacht hat — einmal die Produktion der Galle vielleicht doch herabgesetzt; und dann reicht eben die Konzentration im Blute nicht aus, um hämolytisch zu wirken, da diese hier, wie beim normalen Hunde, nur durch die Resorption aus dem Darm bestimmt wird; und diese Aufsaugung dürfte beim Eck-Hund nicht erhöht sein, so daß die Ausscheidung oder der Weg durch die Leber

mittels der Art. hepatica noch zur Kompensation der im Blute kreisenden hämolytischen Substanzen ausreicht. Ganz anders beim Hunde mit Eckscher Fistel und Choledochusunterbindung. Hier gelangen große Mengen von Gallenbestandteilen durch Rückstauung in den Kreislauf. Beim gewöhnlichen Stauungsikterus ist die Leber noch immer imstande, diese Mengen wieder zum größten Teile unschädlich zu machen, da sie noch voll funktionierend im Kreislauf eingeschaltet ist, es kommt also hier, wie dies auch Morawitz schon auseinandersetzt, ebenfalls nicht zur Hämolyse (vgl. dazu unseren Hund mit Unterbindung des Gallenganges). Schaltet man aber die Leber zum großen Teile vom Kreislauf aus, wie dies eben durch die Ecksche Fistel geschieht, so kreisen die Gallenbestandteile im Blute, ohne in größeren Mengen in die Leber gelangen zu können, und es ist gut denkbar, daß es schließlich zur einer Entfaltung der hämolytischen Eigenschaften der gallensauren Salze kommen kann, wenn sie sich erst in genügender Konzentration im Blute angehäuft haben. Der Leber werden von den schädlichen Bestandteilen durch die Art. hepat. zu wenig zugeführt, als daß hierdurch die Ausscheidung ins Blut paralysiert werden könnte. Wieso erreicht die Hämolyse aber nur einen bestimmten Grad? Einmal wissen wir durch Arbeiten von Mosso (26) u. v. a., daß die Resistenz der roten Blutkörperchen eine recht verschiedene ist, wie dies ja auch bei jeder Resistenzbestimmung mit hypotonischen Kochsalzlösungen zum Ausdruck kommt. Ferner erhöht jede stärkere Zerstörung roter Blutkörperchen die Resistenz der zurückbleibenden, wie dies Morawitz und Pratt (27) und Hanna Hirschfeld (28) für die verschiedensten Hämolysine beweisen konnten, und schließlich ist bei jedem Ikterus die Resistenz der roten Blutkörperchen erhöht; aus welchen Gründen dies alles geschieht, wissen wir bis jetzt nicht. Diese drei Faktoren können zusammenwirken, um die Hämolyse bei einem bestimmten Punkte zum Stillstande zu bringen.

Veränderungen der Leber sind von Einfluß auf die Resistenz der roten Blutkörperchen. So fand Maragliano (29) und Rubinato (30) die Resistenz der Erythrocyten bei Lebercirrhose herabgesetzt; beim Ikterus, wie schon erwähnt, ist die Resistenz stets erhöht, wie dies zuerst von Melassez, später von Ribierre (31), Bonano (32) usw. bewiesen wurde. Ferner sei auf die recht zahlreichen Arbeiten über hämolytischen Ikterus hingewiesen, letzteres unter der Voraussetzung, daß man auch diesen Ikterus als hepatogenen auffassen will. Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob die Ecksche Fistel, die ja als partielle Leberausschaltung von Einfluß

auf Funktionen der Leber sein mußte, Veränderungen in bezug auf die Resistenz der roten Blutkörperchen hervorzurufen imstande sei. Die von uns angewandte Technik war die gleiche, die Pel (33) bei seinen Arbeiten über »Hämolytischen Ikterus« und »Über die Resistenz der Erythrocyten bei entmilzten Hunden« benutzte.

Wir verwandten je 2 ccm der hypotonischen Kochsalzlösungen in kleinen Reagenzgläsern, die mit der gleichen Zahl von Tropfen Blutes, aus der gleichen Pipette entnommen, beschickt wurden. Es ist notwendig, diese Gleichheit der Tropfen und Tropfenzahl, als auch die Gleichheit der lösenden NaCl-Lösungen einzuhalten, da die durch die Osmose frei werdenden osmotisch wirksamen Bestandteile der roten Blutkörperchen die Konzentration der Lösung erhöhen und die weitere Auflösung verhindern (Janowsky) (34). Waren die Gläschen alle beschickt, so wurden sie umgeschüttelt, nach einer halben Stunde ein zweites Mal geschüttelt und, nach 5 Stunden erfolgte die Ablesung. Es ist wichtig, um gute Vergleichswerte zu erhalten, auch diese Zeiten genau zu beobachten, da sich die Hämolyse noch stets fortsetzt und man nach 24 Stunden ganz andere Werte findet, als nach 5 Stunden. Die Ablesung erfolgte in der Weise, daß der Beginn der Hämolyse für die Konzentration der NaCl-Lösung angenommen wurde, in der sich eben eine deutliche Rotfärbung des über den nicht gelösten Blutkörperchen stehenden Serums zeigte. Es empfiehlt sich aber, stets zur Kontrolle auch ein Röhrchen anzusetzen, das physiologische Kochsalzlösung von 0,9 % enthält, denn es kommen Seren vor, die an sich einen rötlichen Ton haben, und es ist ohne diese Vorsichtsmaßregel schwierig, den genauen Beginn der Hämolyse festzustellen. Die Beurteilung der kompletten Hämolyse ist schwieriger. Auf eine persönliche Anregung von Herrn Dr. Pel hin nahmen wir das Mikroskop zu Hilfe und betrachteten die Hämolyse dann als komplett, wenn sich mit mittelstarker Vergrößerung (etwa Obj. 6 und Okul. 1 Leitz) in einem Gesichtsfelde nicht mehr als drei, vier bis höchstens fünf Erythrocyten fanden. Denn Pipemo (35) beobachtete, daß im normalen menschlichen Blute sich bei einer Konzentration von 0,32 % einer NaCl-Lösung sich auf 1000 Erythrocyten etwa drei fanden, die sich gegen diese Lösung resistent zeigten. Da dieser Konzentrationswert von 0,32 % dem entspricht, der allgemein als der Wert der kompletten Hämolyse angegeben wird, so dürfen wir auch aus dem Auffinden von nur drei oder vier intakten Erythrocyten im mikroskopischen Präparat schließen, daß die Hämolyse komplett sei: Wir untersuchten stets drei Hunde gleichzeitig, von denen einer ein normaler Hund war, der zur Kontrolle diente, die beiden anderen Hunde mit Eckscher Fistel oder umgekehrter Eckscher Fistel, und zwar verwandten wir sieben Eck-Hunde und fünf Hunde mit umgekehrter Fistel.

Als normale Werte für den Hund gibt Pel an, daß der Beginn der Hämolyse oder die minimale Resistenz bei einer Konzentration von 0,42 % NaCl liegt, die komplette Lösung oder maximale Resistenz der Erythrocyten bei 0,30 % NaCl. Ganz die gleichen Werte fanden wir für unsere normalen Hunde. (Unter Lösung der Erythrocyten verstehen wir hier, wie dies schon Lang (34) hervorhebt, keine wirkliche Lösung der roten Blutkörperchen, so daß diese vollständig aufgelöst werden, das heißt ver-

schwinden; denn durch konzentriertere Salzlösungen lassen sich die Stromata stets wieder hervorrufen).

Also Beginn der Hämolyse bei 0,42%.
Hämolyse komplett bei . . . 0,30%.

Bei unseren untersuchten Hunden mit Eckscher Fistel ergaben sich die Werte, die wir in der folgenden Tabelle eingetragen haben, wobei einzelne Hunde zu wiederholten Malen untersucht sind.

Tabelle 7.

Nummer des Hundes	Beginn der Hämolyse	Hämolyse komplett
E.-H. 146	0,42%	0,28%
E.-H. 159	0,52%	0,28%
E.-H. 160	0,42%	0,30%
E.-H. 165	0,42%	0,28%
E.-H. 169	0,40%	0,28%
E.-H. 180	0,44%	0,28%
E.-H. —	0,42%	0,30%
E.-H. —	0,40%	0,28%

Bis auf den selten hohen Wert von 0,52%, den der Hund 159 für den Beginn der Hämolyse zeigt, und für den wir keine Erklärung wissen, weichen die Zahlen kaum vom Normalen ab. Als Durchschnitt berechnet sich:

Beginn der Hämolyse: 0,43% (normaler Hund 0,42%).
Hämolyse komplett: 0,29% (normaler Hund 0,30%).

Wir glauben also annehmen zu dürfen, daß die Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im Vergleich mit dem normalen Hunde beim Eckhunde nicht verändert ist.

Ganz anders und für uns überraschend verhielten sich dagegen sämtliche Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel[1]).

Doch ehe wir unsere Befunde in bezug auf die Resistenz der roten Blutkörperchen mitteilen, wollen wir einige Abweichungen im Blutbilde dieser Hunde beschreiben, zumal uns hierdurch vielleicht eine Erklärung für das abweichende Verhalten der Erythrocyten dieser Tiere gegen hypotonische NaCl-Lösungen gegeben wird.

Wir fanden bei vier zu wiederholten Malen untersuchten Hunden im Durchschnitt 11000 weiße Blutzellen (8200—17900). Die Verteilung der Leukocyten auf die einzelnen Zellformen:

1) Eine ausführliche Beschreibung dieser Modifikation der Eckschen Fistel findet sich bei Fischler u. Kossow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, 1913.

Tabelle 8.

	Normalhund	Hund mit umgekehrter Eckscher Fistel
Neutrophile	63—79 % (72 %)	63½—72 % (69,5 %)
Lymphocyten	13—25½ % (18,6 %)	13½—20½ % (16 %)
Große Mononukleäre und Übergangsformen . .	2⅔—6½ % (5,2 %)	3½—6½ % (5 %)
Reizungsformen	⅓—2 % (1 %)	1—2½ % (1 %)
Eosinophile	3⅓—10 % (4,2 %)	6½—10 % (8,5 %)
Basophile	sehr selten	sehr selten

Besonders auffallend ist hier der hohe Wert, der sich für die Eosinophilen ergab, wenn auch der Durchschnitt in den Grenzen liegt, die für den normalen Hund gefunden wurden. Woran dies liegt, wissen wir nicht.

Vor allem ist aber bemerkenswert, daß sich unter den roten Blutkörperchen, wenn ihre Zahl auch normal war, im gefärbten Präparate viele Normoblasten, vereinzelt auch Megaloblasten fanden, daß ein großer Teil der Erythrocyten polychromatisch und zum Teil punktiert war, alles Erscheinungen, die für eine lebhaftere Neubildung roter Blutkörperchen sprechen. Zwar finden sich Normoblasten bereits normalerweise im Blute des Hundes, jedoch nie in solcher Zahl wie bei den Hunden mit umgekehrter Fistel. Und vor allem glauben wir annehmen zu dürfen, daß Basophilie und basophile Körnelung stets für Regenerationserscheinungen im Blute sprechen. (Vgl. dazu Nägeli [14], Askanazy [36], Schwarz [37], Mayer und Speroni [38].) (Leider haben wir bis jetzt noch keine Gelegenheit gehabt, Knochenmark und Organe, vor allem Milz und Leber, eines Hundes mit umgekehrter Fistel zu untersuchen, da bisher noch keiner gestorben ist, obgleich ein Teil bereits vor 2 Jahren operiert wurde.) Ob bei der größeren Blutmenge, die bei dieser Art der Fistel durch die Leber hindurchgeht, auch gleichzeitig mehr Blutkörperchen zerstört werden, kann man vermuten, ist aber nicht bewiesen. Dieser stärkere Blutzerfall im Organismus würde vielleicht auch als Erklärung für Abweichungen der Resistenz heranzuziehen sein. Denn wir fanden bei unseren Hunden stets die maximale Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bedeutend erhöht.

Wir geben zunächst in einer Tabelle die von uns für die Resistenz bei umgekehrten Eck-Hunden gefundenen Werte:

Tabelle 9.

Nummer des Hundes	Beginn der Hämolyse	Hämolyse komplett	Zeit seit der Operation
91	0.38 %	0.22 %	14 Monate
91	0.40 %	0,22 %	15 Monate
92	0,42 %	0,22 %	14 Monate
133	0,42 %	0,22 %	10 Monate
171	0,38 %	0,24 %	1½ Monate
171	0,42 %	0 24 %	1 Monat
186	0,42 %	0,26 %	1 Monat

Wir sehen stets eine starke Erhöhung der maximalen Resistenz. Und zwar scheint ein bestimmtes Verhältnis zu bestehen zwischen der Zeit, die seit der Operation verstrichen ist, und der Stärke dieser Zunahme. Wir haben daher in der vierten Spalte von Tabelle 9 die Zeit in Monaten angegeben, die seit der Operation verstrichen ist.

Als Durchschnittswerte finden wir:

Beginn der Hämolyse: 0,42 % (normal 0,42 %).
Hämolyse komplett: 0,23 % (normal 0,30 %).

Diese ausschließliche Erhöhung der maximalen Resistenz ist der Ausdruck dafür, daß die Widerstandskraft eines Teiles der Erythrocyten bedeutend zugenommen hat. Ob dieses die jungen Formen sind, die, wie aus den Blutbefunden hervorzugehen scheint, in reichlicherem Maße gebildet werden, wissen wir nicht. Zwar findet sich, wie Morawitz und Pratt (27) beobachtet haben, bei reichlichem Zerfall von Erythrocyten in der Blutbahn, eine Erhöhung der Resistenz, deren Ursache diese Autoren in Substanzen suchen, die aus den zerfallenden Erythrocyten in den Kreislauf gelangen. Für eine vermehrte Neubildung spricht jedenfalls das reichliche Auftreten von Jugendformen der roten Blutkörperchen. Ob man hieraus und aus dem weiteren Umstande, daß die absolute Zahl der Erythrocyten nicht erhöht ist, auf einen vermehrten Zerfall schließen kann, ist in Erwägung zu ziehen. Doch haben wir eben nie andere Symptome einer Anämie nachweisen können. Es müßte sich beim Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel dann um eine vollständige Kompensation handeln zwischen vermehrter Zerstörung einerseits und vermehrter Neubildung andererseits, und als Ausdruck dafür hätten wir Erhöhung der maximalen Resistenz und reichliche Jugendformen im Blutbilde.

Kehren wir zum Ausgangspunkte dieser Untersuchung zurück, so ist zu fragen, ob der Leber eine Rolle bei dem Untergange von

Blutzellen nach den vorliegenden experimentellen Daten zugeschrieben werden darf.

Wenn in neuester Zeit (39), in Übereinstimmung mit den vorher erwähnten Arbeiten, der Leber wieder eine Bedeutung beim Zugrundegehen der Erythrocyten zuerteilt wird, so läßt sich hierzu nach den Ergebnissen unserer Versuche sagen: eine partielle Außerfunktionsstellung der Leber zeigt keinen Einfluß auf das Verhalten des Blutbildes. Man hätte ihn erwarten dürfen, wenn die Leber für den Untergang der Erythrocyten in der Hauptsache maßgebend gewesen wäre. Das ist offenbar nicht der Fall. — Es erscheint uns aber nicht gerechtfertigt, hieraus zu schließen, daß die Leber in keiner Weise bei diesem Vorgange beteiligt ist. Denn beim Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel findet man erstens ein vermehrtes Auftreten von Jugendformen roter Blutkörperchen und zweitens eine Herabsetzung der maximalen Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, beides Erscheinungen, die sich nach bisher geltenden Ansichten mit einem vermehrten Untergange roter Blutzellen erklären lassen.

Einen Einfluß auf die weißen Blutzellen hat die Leber offenbar nicht. Auch das Ausbleiben der Leukopenie beim Hunde mit Eckscher Fistel nach Reinjektion des Antigens (Eierklar) läßt sich nach unserer Ansicht nicht in diesem Sinne verwerten. Eine Schutzwirkung der Leber zugunsten der Leukocyten darf kaum angenommen werden, da die funktionstüchtigere Leber des normalen Hundes oder umgekehrten Eck-Hundes diese dann doch in weit ausgesprochenerem Maße ausüben müßte. Dagegen ist die Leber jedenfalls unentbehrlich für den allgemeinen Kreislauf zur Entgiftung und Paralysierung der in die Blutbahn gelangenden Gallenbestandteile.

Zusammenfassung:

1. Das Blutbild des Hundes mit Eckscher Fistel weicht nicht von dem des normalen ab.

2. Nach den Blutbefunden sind die Fleischintoxikation und die Anaphylaxie keine verwandten Erscheinungen.

3. Beim Hunde mit Eckscher Fistel gelingt es nicht, nach wiederholter parenteraler Einverleibung von Eiweiß (Eierklar), im Blutbilde die klassischen Veränderungen des anaphylaktischen Schocks nachzuweisen.

4. Hunde mit Eckscher Fistel und Unterbindung des Hauptgallenganges werden ikterisch und gehen innerhalb kurzer Zeit im Verlaufe dieses Ikterus zugrunde.

5. Bei diesen Hunden nimmt die Zahl der Erythrocyten innerhalb von 2—6 Tagen um etwa zwei Millionen ab.

6. Die Resistenz der Erythrocyten des Eck-Hundes gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen ist unverändert.

7. Beim Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel zeigt das Blutbild eine Zunahme der eosinophilen Zellen und es treten kernhaltige, basophile und basophil punktierte rote Blutkörperchen auf.

8. Die maximale Resistenz der Erythrocyten bei Hunden mit umgekehrter Eckscher Fistel ist konstant erhöht (normal 0,30%, umgekehrter Eck-Hund 0,23%).

Literatur.

1. Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber. A. Hölder, Wien-Leipzig, 2. Aufl., 1912. — 1a. M. Schmidt, Zieglers Beiträge Bd. 11, 1892. — 2. v. Domarus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1908, Bd. 58, S. 319. — 3. Meyer und Heinecke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88. — 4. Freytag, Zentralblatt f. Physiologie 1908. — 5. Itami, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909. Bd. 60. — 6. Blumenthal und Morawitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92. — 7. Askanazy, Virch. Arch. 1911, Bd. 205, S. 346. — 8. v. Limbeck, Prag. med. Wochenschr. 1890, S. 365. — 9. Derselbe, Zentralbl. d. inn. Med. 1896, Bd. 17. — 10. Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, bei Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1912. — 11. Schittenhelm, Weichardt u. Grißhammer, Zeitschr. f. exper. Path. Bd. X, S. 412. — 12. Fischler u. Schröder, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 61, 190. — 13. Meyer und Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. F. C. W. Vogel, Leipzig. — 14. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. — 15. Morawitz, Handbuch der inneren Medizin (Mohr u. Staehelin). Berlin, Springer 1912. — 16. Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11. — 17. Schittenhelm, Diskussionsbem. in Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1912. — 18. Magnus-Alsleben, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1912. — 19. Fischler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 111. — 20. Hamburger und A. v. Reuß, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 11. — 21. Herrmann Schlecht, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 67. — 22. Derselbe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 98. — 23. Schlecht u. Schwenker, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108. — 24. Bernheim und Voegtlin, John Hopkins Hospital Bull. Vol. 23, N. 252, 1912. — 25. G. H. Whipple und C. W. Hooper, The journal of exper. Med. Bd. 17, Heft 6. — 26. Mosso, Zentralblatt f. Physiologie I, S. 115 (Referat). — 27. Morawitz und Pratt, Münchn. med. Wochenschr. 1908, Heft 35, S. 1817. — 28. Hanna Hirschfeld, Fol. haematol. Bd. 9, Arch. 1910. — 29. Maragliano, Berl. klin. Wochenschr. 1887, Heft 43. — 30. Rubinato, Fol. haematol. 1907, Suppl., S. 198. — 31. Ribierre, Fol. haematol. 1905, II, S. 153. — 32. Bonano, Fol. haematol 1909, VII, S. 117. — 33. Pel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, 1912. — 34. Lang, Zeitschr. für klin. Med. 1902, Bd. 47, S. 153. — 35. Pipemo, Il Policlinico Vol. XI, Fasc. 7 bis 8. — 36. Ascanazy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23, 1893. — 37. Schwarz, Virch. Arch. Bd. 179, 1905. — 38. Meyer u. Speroni, Münchn. med. Wochenschr. 1906, S. 796. — 39. McNee, Med. Klinik, 1913, Heft 28.

IX.

Aus der Medizinischen Klinik zu Breslau.
(Prof. Dr. Minkowski.)

Zur Frage der Pigmentbildung bei der Addisonschen Krankheit.

Von
Prof. **A. Bittorf.**
Oberarzt.

Bei Untersuchungen über die physiologische und pathologische Pigmentbildung in der Haut muß man folgende Fragen getrennt zu beantworten suchen: Wo wird das Pigment gebildet, in den Epithelzellen der Haut oder wird es diesen durch Wanderzellen zugetragen? Woher stammt es?

Bei krankhaft gesteigerter Pigmentbildung, besonders bei Addisonscher Krankheit, ist ferner die Ursache dieser Steigerung und die Art des Zusammenhangs mit der Nebennierenerkrankung festzustellen, d. h. ist die Hyperpigmentation direktes Symptom der Nebennierenerkrankung, oder ist sie indirekt — nur durch Mitbeteiligung des Sympathicus — bedingt?

Schon in meiner ersten Arbeit über die Pathologie der Nebennieren (1) wies ich darauf hin, daß die anatomischen Befunde an der pigmentierten Haut Addisonkranker jedenfalls sehr wohl im Sinne einer gesteigerten Neubildung von Pigment im Epithel zu deuten seien. Besonders schien mir die Pigmentverteilung in den verschiedenen Schichten des Epithels — am stärksten in den Basalzellen — für diese Annahme zu sprechen. Auch die Beobachtung Ehrmanns (2) über das Auftreten von Plasmazellen in der Haut schien mir für diese Deutung zu sprechen. Immerhin waren diese Befunde nicht genügend, um mich mit Sicherheit für die ältere Annahme F. A. Hoffmann's (3) — einer autochthonen Pigmentbildung im Epithel als Ausdruck einer spezifischen Stoffwechsel-

störung — zu entscheiden, im Gegensatz zu der damals wohl allgemein beim Morbus Addisonii angenommenen Lehre von der stärkeren Pigmentierung infolge vermehrten Transports durch Wanderzellen in das Epithel.

In einer späteren Arbeit (4) konnte ich aber weitere anatomische Beobachtungen beim Morbus Addisonii beibringen, die entschieden für die Entstehung des Pigmentes im Epithel sprachen. Ich fand bei der Untersuchung von Pigmentflecken der Lippenschleimhaut, daß an den Stellen beginnender Pigmentierung der basalen Epithelien die pigmenthaltigen Wanderzellen völlig fehlten, während sie an den älteren Stellen — mit stärkerem Pigmentgehalt der oberen, und geringerem der unteren Epithelien — reichlich subepithelial vorhanden waren. Nirgends sah ich Bilder, die für Ablagerung von Pigment aus Wanderzellen in die Epithelien sprachen. Ich gewann vielmehr »durchaus den Eindruck des Wegtransports aus dem Epithel« durch diese Wanderzellen, wie ihn auch Schmorl gelegentlich unter anderen Bedingungen beobachtet hatte.

Meine früheren anatomischen Beobachtungen habe ich inzwischen durch weitere Untersuchungen an zwei Fällen von Addisonscher Krankheit bestätigen und erweitern können. Am geeignetsten für solche Untersuchungen scheinen mir wenig oder mäßig pigmentierte Hautstellen. Weniger geeignet erwies sich in einem Falle ein Pigmentfleck von der Zungenschleimhaut, die hier schwarzbraune, unregelmäßige Pigmentierungen in ihren seitlichen Partien zeigte.

Es zeigte sich an der Haut wieder die charakteristische perinukleäre Anordnung des Pigments als feinster gelbbrauner Körnchen in den untersten Schichten des Epithels. Mitunter, aber durchaus nicht immer, ist die Anhäufung der Körnchen an der dem Lichte zugekehrten Seite stärker als auf der anderen Seite der Zelle. An den Stellen, wo sich allein die untersten Zellen pigmenthaltig erwiesen, also den jüngeren Stadien, fanden sich gar keine oder nur äußerst spärliche Wanderzellen in subepithelialen Bindegewebe. An älteren Stellen, in denen auch die oberen Schichten — aber dann mehr diffus — pigmenthaltig waren, traten die Wanderzellen reichlicher auf, lagen aber meist vom Epithel entfernt. Auch jetzt fand ich, wie früher, Stellen, bei denen bei dunkel diffus pigmentierten oberen Epithelschichten die unteren pigmentärmer waren, nnd gerade hier lagen stets relativ sehr reichlich pigmentbeladene Wanderzellen subepithelial, deren Pigmentgehalt aber abnahm, je weiter sie vom Epithel entfernt lagen (s. u.).

An dieser Pigmentierung können übrigens ganz gleichartig auch die Epithelzellen der Haarpapillen teilnehmen. Dadurch erklärt sich auch die Beobachtung, daß im Verlaufe der Krankheit auch die Haare dunkler werden können.

Wenn diese Befunde an der Haut sehr zugunsten der Pigmentbildung im Epithel sprechen, waren die an der Zungenschleimhaut zunächst viel weniger leicht zu deuten. Hier fanden sich an den Stellen der Pigmentierung sehr reichlich pigmenthaltige Wanderzellen, die aber nicht nur im subepithelialen Gewebe, sondern auch noch in den unteren Schichten des Epithels selbst nachweisbar sind. Aber auch hier lagen sie wieder am reichlichsten an Stellen, wo auch die oberen und obersten Epithelien Pigment enthielten. Dabei war die Anordnung der Farbstoffkörnchen in den Epithelien ebenfalls in jüngeren Stellen deutlich perinukleär. Die Körnchen selbst waren aber viel feiner als in der Haut. In älteren Stadien rückt das Pigment mehr an die Peripherie des Zelleibes. Es scheint dann aus ihm in die Saftlücken zwischen den Epithelien auszutreten; denn findet es sich zartmaschig, spinnwebartig zwischen den oberen, zum Teil nun pigmentfreien oder pigmentarmen Epithelien. Es rückt dann in tiefere Schichten und wird nun von spinnenartigen Wanderzellen, die zum Teil dem Epithel anliegen, zum Teil auch in die unteren Schichten eindringen, aufgenommen. Diese Zellen treten nun vom Epithel zurück. Sie finden sich dann als dicke, rundliche oder ovale große, stark mit etwas gröberen Pigmentkörnchen beladene Zellen hauptsächlich in den Spitzen der Papillen des submukösen Gewebes. Dann wanderen sie — wohl in den Lymphspalten des fibrillären Gewebes — meist als mehr spindelförmige, mitunter auch spinnenförmige Zellen in die Tiefe. Bei dieser Wanderung wird ihr Pigmentgehalt geringer, das Pigment heller, und in den tieferen Schichten sind sie fast pigmentlos (s. ob.).

Aus diesen anatomischen Befunden ist, wie ich glaube, auch beim M. Addisonii die Pigmentbildung im Epithel erwiesen, wenn auch noch neuerdings Neusser-Wiesel (5) und Eiselt (6) die Frage als ungeklärt betrachten und mehr geneigt sind, eine Pigmentablagerung im Epithel anzunehmen.

Es würde demnach hier anatomisch der Vorgang der abnormen Pigmentbildung dem der physiologischen gleichzusetzen sein; denn die embryologischen Untersuchungen Hertwigs (7) (vgl. Oberndorfer) und die Arbeiten von Rößle (8) Grund (9) und Meirowski (10) über die physiologische und experimentell erzeugte Pigmentation haben wohl mit Sicherheit ergeben, daß das normale Pigment Epithelprodukt — Derivat der Nukleolen (?) — ist. Auch Wieting und Hamdi (12) haben dies durch eingehende Untersuchungen an Tieren und Menschen verschiedener Rasse bestätigt und bereits in zwei Fällen von M. Addisonii die Analogie in den Befunden betont. An der Negerhaut und bei Addisonkranken beobachteten sie ebenfalls bereits, daß die pigmenthaltigen Wanderzellen — Chromatophoren — um so pigmentärmer sind, je weiter sie vom Epithel sich entfernen. Sie haben diesen Befund, den auch ich oben erhob, im Sinne eines Wegtransportes des Pigments gedeutet. Das Schwinden dürfte auf Reduktion des Farbstoffes beruhen (s. u.).

So ist rein anatomisch-morphologisch der epitheliale Ursprung dieses Pigments wahrscheinlich. Eine weitere wesentliche Stütze dieser Annahme ergeben Untersuchungen Meirowskys (13) an überlebender Haut. Er konnte zeigen, daß die Pigmentbildung auch noch an isolierten Hautstücken im Wärmeschrank bis 36 Stunden nach dem Tode erfolgen kann — und zwar bis zur Temperatur von 100°. — Sie steigt im allgemeinen mit steigernder Temperatur und ist weiter abhängig von der lokalen Disposition des betreffenden Hautstückes zur Pigmentbildung überhaupt und von der allgemeinen Disposition des betreffenden Individuums zur Pigmentation. Es dunkeln also von brünetten Individuen stammende Hautstellen mehr als solche von blonden Individuen nach. Die gesteigerte Fähigkeit der Pigmentbildung konnte er in einem Falle von Addison noch 5 Tage post mortem nachweisen.

Ebenso konnte Königstein (14) an Hautstücken, die von Tieren 8—10 Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation entnommen waren, gesteigerte Pigmentbildung in 5 von 9 Fällen beobachten. Er brachte nach der Methode Meirowskys die Hautstückchen in den Wärmeschrank und beobachtete, daß die Haut bis braunschwarz wurde, während die Kontrollhaut von normalen Tieren nur wenig dunkelte. Auch vorheriges kurzes Kochen der Haut störte die Pigmentbildung nicht. Die Fehlschläge führte er auf Versuchsfehler zurück. In zwei Fällen konnte er ferner durch 2 Stunden lang fortgesetzte, intravenöse Adrenalininfusion nach Nebennierexstirpation die Neigung der Haut zur Hyperpigmentation beseitigten[1]). Diese Angaben wurden von Biedl und Hoffstätter (15) bestätigt.

Die Pigmentbildung im Epithel ist auch durch diese Versuche sehr wahrscheinlich gemacht, wie sie auch die Steigerung dieser Tätigkeit des Epithels beim Morbus Addisonii und nach Nebennierenexstirpation bestätigen.

Woher stammt aber nun das Pigment, und was ist die Ursache der gesteigerten Bildung beim Addisonkranken?

Es handelt sich in diesen Fällen um ein eisenfreies Pigment, das den Melaninen zuzurechnen ist, die nach den Untersuchungen Schmiedebergs (16) aus den aromatischen Gruppen des Eiweißmoleküls bei der Einwirkung eines oxydierenden Fermentes entstehen.

---

1) Versuche bei einem Addisonkranken, durch subepitheliale Adrenalineinspritzung die Pigmentation lokal zu beeinflussen, die ich bereits vor Kenntnis der Königstein'schen Arbeit vornahm, blieben anscheinend resultatlos, (vielleicht erfolgte eine geringe Aufhellung) da sie wohl zu bald abgebrochen werden mußten.

Solche Oxydasen, Phenolasen und Tyrosinasen sind in vielen pflanzlichen und tierischen Geweben nachgewiesen (vgl. Oppenheimer (17). Auch beim Menschen werden sie in melanotischen Geschwülsten (Gessard, Neuberg) gefunden. Neuberg (18) fand in einer Geschwulst der Nebennieren ein Ferment, das Tyrosin nicht, wohl aber Adrenalin u. p.-Oxyphenyläthylamin angriff. Jäger (19) konnte dieses Ferment aus Pigmenttumoren von Pferden isolieren, und Abderhalden und Guggenheim (20) prüften die Wirksamkeit solcher tierischen Tyrosinasen auf die verschiedenen dem Tyrosin nahestehenden Stoffe.

Schließlich zeigte Meirowsky (21), daß auch der Extrakt aus verriebener menschlicher Haut des Präputiums die Fähigkeit hat, Adrenalinlösung fermentativ zu färben. Das Hautpigment entsteht demnach durch Einwirkung einer im Epithel vorhandenen Oxydase (Tyrosinase) auf gewisse aromatische Körper. Wie weit hierbei Veränderungen an den Zellkernen, die bei der Pigmentbildung (Hertwig, Oberndorfer) beobachtet wurden, mit den angeblich oxydativen Eigenschaften des Kernes (Unna zit. nach Oppenheimer) zusammenhängen, ist zunächst von untergeodneter Bedeutung[1]).

So wurde zwar auch die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii verständlicher. Die Ursache der vermehrten Pigmentation blieb aber ungeklärt, da immer noch recht verschiedene Erklärungsmöglichkeiten bestehen blieben, auf die ich bereits früher (l. c. 4.) hinwies.

Zur Lösung gerade dieser Frage habe ich nun an den seither beobachteten und durch Sektion bestätigten zwei typischen Fällen von Morbus Addisonii infolge völliger Verkäsung beider Nebennieren folgende Versuche angestellt.

Möglichst ganz vom subkutanen Gewebe befreite, blutfrei gewaschene, wenig pigmentierte Hautstückchen dieser Addisonkranken wurden — etwa 24 Stunden post mortem — in Adrenalinlösung (1:1000, 1:50000, 1:100000) gelegt und im Wärmeschrank bei 37° bebrütet. Zur Kontrolle wurde von einem etwa gleich lang verstorbenen, möglichst gleichartig pigmentierten Menschen Haut von der entsprechenden Stelle entnommen und in derselben Weise behandelt. Außerdem wurde von der Haut sowohl des Addisonkranken, wie von der Kontrollhaut, je ein Stückchen in physiologische Kochsalzlösung gebracht und zum Vergleich bewahrt. Im zweiten Falle prüfte ich noch das Verhalten der Haut gegen Lösungen von

1) Diese Beobachtungen können vielleicht später zur Erklärung der Pigmentbildung beim Addison herangezogen werden (Hungerzustand des Kernes und vermehrte Pigmentbildung u. a.).

Tyrosin, Resorcin, Naphthol. Das Tyrosin wurde in 2—5 %iger Sodalösung untersucht (versuchsweise auch in physiologischer Kochsalzlösung).

Fall 1 Morb. Addisonii H., mäßig pigmentierte Bauchhaut. Schon nach $2^1/_2$ Stunden begann ein deutliches Dunklerwerden der Haut in Adrenalin, in Lösung 1 : 1000 > 1 : 50000, während in 1 : 100000 die Dunkelung noch undeutlich war. Nach 18 Stunden war die Haut in Lösung 1:1000 bereits tief dunkelbraun und nach 34 Stunden fast schwarz, und die Verfärbung nahm noch bis zu 48 (64) Stunden zu. Der Epithelsaum erschien fast schwarz. Auch in der Lösung 1:50000 dunkelte die Haut sehr stark und erreichte schließlich (48 bis 64 Stunden) ungefähr die Intensität wie nach 18—24 Stunden in Lösung 1:1000. In Lösung 1:100000 war deutliche Dunkelung nach 18 Stunden aufgetreten, die nach 48 Stunden noch etwas zugenommen hatte. Auch die Flüssigkeit war in allen Verdünnungen schon nach 18 Stunden rot, bzw. (in den dünneren Lösungen) rötlich gefärbt und wurde in Lösung 1:1000 tief rot, bzw. bräunlichrot. Die Addisonhaut in physiologischer Kochsalzlösung blieb unverändert.

Die Kontrollhaut (Bauchhaut) war nach $2^1/_2$ Stunden in Lösung 1:1000 und 1:50000 nur undeutlich verändert, in Lösung 1:100000 unverändert. Nach 24 Stunden war nur eine deutliche Dunkelung in Lösung 1:1000 nachweisbar, die später noch langsam zunahm, im ganzen nach 38 Stunden erst etwa die Farbe erreichte, die die Addisonhaut bereits nach 18 Stunden zeigte. Eine weitere Dunkelung erfolgte dann nicht mehr.

In Lösung 1:50000 trat erst nach 38 Stunden ein deutliches Dunklerwerden der Haut ein, in Lösung 1:100000 überhaupt nicht. Die Adrenalinlösung selbst zeigte ebenfalls nur in 1:1000 und 1:50000 geringere Rot-, bzw. Rosafärbung.

Fall 2 Morb. Addisonii, P. Wenig pigmentierte Brusthaut. Nach $1^1/_2$ Stunden war bereits in Adrenalin 1:1000 ein deutliches Dunklerwerden der Haut festzustellen, das nach $6^1/_2$ Stunden schon erheblich, nach 21 und 26 Stunden schon zu tief braunschwarzer und 45 Stunden zu fast schwarzer Verfärbung geführt hatte, besonders der Epithelsaum war tief schwarz. Die Lösung selbst war bereits nach $1^1/_2$ Stunden braunrot, nach $6^1/_2$ Stunden tintenartig braunschwarz gefärbt. Als sie nach 45 Stunden erneuert wurde, wurde auch die frische Lösung nochmals rötlich verfärbt.

In Lösung 1:50000 war nach $3^1/_2$ Stunden deutliche Dunkelfärbung eingetreten und in Lösung 1:100000 nach $21^1/_2$, während vorher die Veränderung undeutlich war. Ebenso wurden beide Flüssigkeiten bereits nach $3^1/_2$ Stunden rosa, später rot verfärbt.

In physiologischer Kochsalzlösung war vielleicht geringe Nachdunkelung der Haut der Addisonleiche zu beachten. In einer etwa 5 %igen Sodalösung trat nach etwa 5 Stunden geringes Dunklerwerden auf.

In alkalischer, schwacher Tyrosinlösung war schon nach $1^1/_2$ Stunden ein sehr deutliches Nachdunkeln feststellbar. Dabei trat eine mehr grauschwärzliche Verfärbung auf, die nicht weiter erheblich zunahm. Einmal (unter 2 Versuchen) wurde auch die Lösung selbst gelbbräunlich.

In dünner Resorcinlösung trat nach 6 1/2 Stunden deutlich graubraune Farbe der Haut auf, ganz ähnlich in Naphthol.

Die Kontrollhaut (Brusthaut) zeigte in Adrenalin 1 : 1000 erst nach 6 1/2 Stunden deutliches Dunkeln, das aber erst nach 21 1/2 Stunden die Intensität erreichte, die Addisonhaut bereits nach 6 1/2 Stunden zeigte und im ganzen überhaupt nach 45 (69) Stunden nur die von 21 1/2 Stunden erreichte. Die Flüssigkeit war nach 1 1/2 Stunden rosa und wurde nach 21 1/2 Stunden nur rot.

Sowohl in Lösung 1 : 50000 als 1 : 100000 trat überhaupt keine deutliche Nachdunkelung der Haut auf, während die Flüssigkeit nach 1 1/2 Stunden rosa gefärbt wurde, diesen Farbenton aber beibehielt. Weder in Kochsalz-, noch in Sodalösung trat eine deutliche Pigmentation der Haut auf.

Die in alkalischer Tyrosinlösung befindliche Haut wurde dagegen auch schon nach 1 1/2 Stunden etwas dunkler, aber viel weniger als die vom Addisonkranken P.

Mit Resorcin und Naphthol kam es nur zu einem fraglichen Dunkeln, vielleicht mit Naphthol etwas deutlicher als mit Resorcin.

In beiden Fällen von Addisonscher Krankheit erfolgte also ganz gleichmäßig bei allen diesen Versuchen eine viel erheblichere, schnellere Verfärbung sowohl der Haut, als der Flüssigkeit (Adrenalin), als in den Kontrollen.

Ferner wurden Hautstückchen in ihrem Verhalten zu Tyrosin in etwa 2 $^0/_0$ iger Sodalösung und physiologischer Kochsalzlösung geprüft. Auch hier trat in der alkalischen Tyrosinlösung eine schnellere, viel stärkere Dunkelung der vom Addisonkranken stammenden Haut, als der Kontrollhaut auf. In der schwach sauer reagierenden Tyrosinlösung in physiologischer Kochsalzlösung erfolgte nur eine geringe Dunkelung beim Addison — nicht aber bei der Kontrolle.

Schließlich ergab ein Versuch mit einem dunkleren Hautstück vom Addisonkranken noch nach zweitägigem Liegen auf Eis — also 3 Tage post mortem — mit Adrenalin, Tyrosin (in schwacher alkalischer Lösung) und Resorcin noch eine sehr deutliche Dunkelung der Haut und Rotfärbung der Adrenalinlösung. Bemerkenswert war in allen Versuchen, daß die dunkelnde Haut durch Adrenalin stets einen anderen mehr rotbraunen, schließlich schwarzen Farbenton bekam, als durch Tyrosin und Resorcin, wonach eine mehr grauschwarze Färbung auftrat.

Die mikroskopische Untersuchung der mit Adrenalin behandelten Haut beider Addisonfälle ergab, daß die Dunkelung vorwiegend das Epithel betraf, während das subkutane Gewebe sich mit der dunkeln Flüssigkeit nur mäßig imbibiert hatte. Die Dunkelung im Epithel war einmal eine diffuse, aber erheblich stärkere als die der übrigen Gewebe, und am Rande der Hautstückchen erschienen die Zellen völlig schwarz. Dazu trat vor allem eine Zunahme der Pigmentkörnchen, die erheblich dunkler, wohl auch größer und zahlreicher erschienen. Auch die in die Tiefe hinabgehenden Epithelien, und besonders ihre Kerne (Schweißdrüsen usw.) zeigten eine viel stärkere

gleichmäßige Dunkelfärbung als das Bindegewebe usw. Nur die Gefäßwände und die feinsten Hautnerven (Achsenzylinder) waren ähnlich dunkel gefärbt. Dagegen waren sicher die Wanderzellen durchaus nicht zahl- oder pigmentreicher als vorher.

Schließlich habe ich noch, ausgehend von den bei experimenteller Diphtherieintoxikation beobachteten Nebennierenveränderungen, in einem Falle tödlicher Vergiftung mit Diphtherietoxin beim Meerschweinchen die Haut in ihrem Verhalten gegenüber Adrenalinlösungen geprüft. Es ergab sich hier jedoch kein nennenswerter oder deutlicher Unterschied gegenüber der Kontrolle.

Überall tritt also in der und durch die Haut von Addisonleichen schnellere und intensivere Farbstoffbildung aus gewissen aromatischen Körpern hervor, deren chemische Konstitution aber nicht ganz gleichgültig erscheint. Adrenalin, dann Tyrosin — in alkalischer Lösung — sind am geeignetsten, viel weniger Resorcin und Naphthol. Die Pigmentbildung scheint auch mikroskopisch hierbei an das Epithel gebunden. Zufällige Differenzen sind bei dem gleichartigen Ausfall aller Versuche in beiden Fällen unwahrscheinlich. Es läßt sich also bis mindestens 48 Stunden post mortem in der isolierten Haut Addisonkranker die Neigung zur gesteigerten Pigmentbildung nachweisen. Ihre Ursache kann bei der Versuchsanordnung nur in einem vermehrten Gehalt des Epithels an Oxydase, Tyrosinase gesucht werden.

Die Annahme eines vermehrten Angebots aromatischer Gruppen als Ursache der abnormen Pigmentation beim M. Addisonii hat jedenfalls keine Berechtigung, da bei obenstehenden Versuchen bei gleich überreichlichem Vorhandensein solcher Vorstufen die stärkere Pigmentbildung durch die Haut Addisonkranker nur durch deren stärkere fermentative Kraft erklärlich ist. Dagegen wäre immerhin noch denkbar, daß beim Wegfall, bzw. Störung der Nebennierenfunktion zu dieser vermehrten Oxydasebildung noch reichliche, besonders leicht oxydable Gruppen auftreten, worauf die Differenz in der Oxydierbarkeit der verschiedenen Substanzen hinweisen könnte. Dieses läßt sich aber erst entscheiden, wenn wir die Körper, bzw. Melanine genauer kennen. Jedenfalls dürften sie aus dem Adrenalin nahestehenden Gruppen hervorgehen. Darauf weisen die von mir schon früher erwähnten ganz analogen Vorgänge in den Nebennieren selbst hin. In der inneren stark oxydierenden Rindenschicht wird der in den äußeren Schichten der Rinde gebildete, bzw. aus dem Körper übernommene und gebildete Körper (p.-Oxyphenyläthylamin?) zu einem farbigen Stoffe verwandelt. In dem reduzierend wirkenden Mark wird er dann zum farblosen Adrenalin.

Verminderung der Reduktion, Fehlen einer Katalase im Sinne W. Ostwalds (zit. nach Oppenheimer) und sekundäre scheinbare Vermehrung der Oxydase im Epithel Addisonkranker ist wenig wahrscheinlich, da wir ja oben beim Wegtransport deutliche Hinweise auf die Reduktion des Farbstoffes in den Wandzellen fanden[1]).

Durch den Nachweis dieser vermehrten Fermentbildung haben wir jedenfalls einen erheblichen Schritt in dem bisher dunklen Gebiete vorwärts getan.

Die Beziehungen der vermehrten Pigmentbildung zum Ausfall der Nebennieren ist unbestreitbar, doch glauben Neußer und Wiesel nur an einen indirekten Zusammenhang vermittels Läsionen des Sympathicus. Meine gegenteilige Ansicht von der Pigmentation als direkten Folge der Nebennierenläsion habe ich schon früher wiederholt ausführlich begründet. Hier sei nur noch darauf hingewiesen, daß gerade die oben erwähnten Versuche Königsteins für die Annahme des direkten Zusammenhanges sprechen. Weiteren Untersuchungen muß vorbehalten bleiben, die engeren Beziehungen noch zu finden. Aber auch hierfür sind durch Beobachtungen Hertwigs über vermehrte Pigmentbildung von Zellen (Kernen) im Hungerzustand und ähnliches vielleicht Wegweiser gegeben. Dies und Untersuchungen über die Konstitution der Melanine der Haut und ihrer Vorstufen werden die nächsten Aufgaben sein.

Aus den vorstehenden Untersuchungen dürfte sich also ergeben, daß

1. die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii wohl im Epithel erfolgt, während die pigmenthaltigen Wanderzellen anscheinend nur dem Wegtransport und vielleicht der (teilweisen) Reduktion des Farbstoffes dienen,

2. die Haut der Addisonkranken (auch postmortal) eine erheblich gesteigerte Neigung zur Pigmentbildung zeigt,

3. diese Steigerung wohl Folge eines vermehrten Gehaltes der Epithelzellen an einer Oxydase (Tyrosinase) ist, die aus einem dem Adrenalin vermutlich nahestehenden aromatischen Körper ein Melanin bildet,

4. diese Erscheinung direkte Folge der Funktionsstörung, bzw. des Funktionsausfalls der Nebenniere ist.

---

1) Die Seltenheit und geringe Ausbreitung der Schleimhautpigmentierung hängt vielleicht gerade mit der vermehrten Reduktion infolge Vorhandensein besonders zahlreicher Transportzellen zusammen.

Literatur.

1. Bittorf, Pathologie der Nebennieren und des M. Addisonii. Jena 1908, S. 148/149 u. 104/105. — 2. Ehrmannn, Wiener klin Wochenschr. 1903. — 3. F. A. Hoffmann. Lehrbuch d. Konstit.-Krankh. 1893. — 4. Bittorf, Arch. f. klin. Med. Bd. 100, 1910. — 5. Neußer-Wiesel, Erkrank. d. Nebennieren, 2. Aufl. Nothn. Handb. 1910. — 6. Eiselt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, 1910. — 7. Hertwig, zit. nach Oberndorfer, 11. — Rößle, zit. nach Oberndorfer, 11. — 9. Grund, Ziegl. Beiträge 7. Suppl. 1905. — 10. Meirowsky. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 42—44, 1906—1907. — 11. Oberndorfer, Ergeb. d. Pathol. Bd 12, 1908. — 12. Wieting und Hamdi, Ziegl. Beitr. Bd. 42, 1907. — 13. Meirowsky, Frankf. Zeitschr. f. Pathol Bd. 2. — 14. Königstein, Wiener klin. Wochenschr. 1910. — 15. Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl. 1913. — 16. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 31, 1897. — 17. Oppenheimer, Die Fermente, 1913, Bd. 2. — 18. Neuberg, Virch. Arch. Bd. 192, 1908. — 19. Jäger, Virch. Arch. Bd. 198, 1909. — 20. Abderhalden und Gugenheim, Z. f. phys. Chem. Bd. 54 u. 57, 1908. — 21. Meirowsky, C. f. path. Anat. 1909.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

DIE PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGS-METHODEN

von

Prof. Dr. G. SCHMORL

Geh. Medizinalrat und Direktor der pathologisch-anatomischen Abteilung am Stadtkrankenhaus Friedrichstadt, Dresden

6., neubearbeitete Auflage. gr. 8°. 1912

Preis M. 10.—, gebunden M. 11.25

Zentralblatt für die gesamte innere Medizin, Band 1, Heft 8: Das Schmorlsche Werk ist längst jedem, der pathologisch-histologisch arbeitet, unentbehrlich geworden: das drückt sich wohl auch schon darin aus, daß die letzten drei Auflagen fast alle einander in einem Zeitraum von zwei bis zweieinhalb Jahren gefolgt sind. Die jetzige 6. Auflage ist gegenüber der vorhergehenden an Seitenzahl etwas vermehrt. Daß in den einzelnen Kapiteln die neuesten Fortschritte auf technischem Gebiete durchaus berücksichtigt sind, braucht kaum gesagt zu werden.

W. Fischer, (Göttingen).

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Kgl. Universität Palermo.
(Direktor: Prof. V. Cervello.)

Qualitativer und quantitativer Nachweis des Acetons. Physiologische Acetonurie. Einfluß einiger Arzneimittel auf die Hungeracetonurie.

Von
C. Cervello und **F. Girgenti.**
Assistent. Praktikant.

I. Teil.

Die Anwesenheit des Acetons im Harn ist verschiedenartig gedeutet worden, und über seine Entstehungen sind verschiedene Vermutungen aufgestellt worden. Einige nahmen an, das Aceton sei ein Zerfallsprodukt der Eiweißkörper; andere daß es von den Kohlehydraten, und zwar aus der Gährung des Traubenzuckers herrühre; noch andere endlich, daß es aus den Fetten entstünde. Heute ist man der Ansicht, daß die Acetonbildung an komplexe Vorgänge des Stoffwechsels gebunden sei, und man ist zur Annahme geneigt, daß das Harnaceton von allen drei genannten Stoffgruppen durch deren Zerstörung herstammt.

Es ist somit naheliegend, daß beim längeren Hungern, wenn der Organismus durch einen wahren Akt der Autophagie sich auf Kosten seiner Bestandteile ernährt, das Aceton reichlich im Harn auftreten muß; und deshalb haben wir gedacht, aus dieser Hyperacetonurie, die in den Inanitionszuständen beobachtet wird, Nutzen zu ziehen, um zu sehen, ob und wie weit einige als Sparstoffe bezeichnete Mittel als solche zu betrachten sind, wobei wir unser Urteil auf die eventuellen Veränderungen gründeten, die dieselben in der im Harn ausgeschiedenen Acetonmenge bewirken konnten.

Da jedoch nicht sämtliche Autoren über diese Acetonurie einig sind, namentlich bei den Hunden, deren wir uns zu unseren Versuchen zu bedienen gedachten, sowie auch über andere Punkte, die uns nahe angingen, halten wir es für nützlich, zunächst zur Klarstellung der Umrisse unserer Arbeit einen kurzen Überblick über die Schicksale der Acetonstudien zu geben.

Es war im Jahre 1857, als Petters (1) bei Destillation des Harnes eines im Diabeteskoma verstorbenen Individuums zuerst darin die Anwesenheit von Aceton erkannte; dann bestätigte 1860 Kaulich (2) die Resultate von Petters und stellte die Vermutung auf, daß dieses Aceton von einer Umwandlung herrühre, die im Verdauungskanal der Diabetiker der Zucker durch die Sarcina ventriculi erlitte.

Früher bereits, im Jahre 1850, war Starck und Brand ein charakteristischer Geruch im Atem der im Koma liegenden Diabetiker aufgefallen, den sie auch im Harn wiederfanden; sie gingen aber in ihren Untersuchungen nicht weiter. Die Studien über den Ursprung des Acetons wurden wieder aufgenommen durch Eckstein (3), Jaenicke (4), Rosenfeld (5), Ephraim (6), Honigmann (7), die annahmen, das Aceton sei ein Zerfallsprodukt des Körpereiweißes. v. Jaksch (8) bestätigte diese Hypothese und kam unter Benutzung des Liebenschen Reagens zum Schluß, daß das Aceton nicht nur bei den Diabetikern vorkommt, sondern auch bei Fiebernden, Krebskranken und beim Hunger, und daß es sich, um als pathologische Erscheinung aufgefaßt zu werden, in großer Menge vorfinden muß, da es bis zu 18 mg in 24 Stunden physiologisch sei. Legal (9) und Penzoldt (10) haben mit ihren Reagentien, und letzterer auch mit dem Liebenschen, die Resultate v. Jakschs bestätigt. Dagegen bestreiten De Gennes (11), Le Nobel (12), Moscatelli (13) und andere, daß der physiologische Harn Aceton enthalte. Müller (14) fand es beim Hunger; Baginsky (15) bei normalen Kindern. Romme (16) wirft v. Jaksch die Benutzung des Liebenschen Reagens vor und verwendet das Reagens von Chautard (17), das wegen seiner geringen Empfindlichkeit seinerseits von anderen getadelt wird. Romme ist selbstverständlich zu anderen Resultaten gekommen als v. Jaksch. Salkowski und Taniguti (18) fanden Aceton im Harn des gesunden Menschen; Lustig (19) bei normalen Kaninchen; Viola (20) fand im Harndestillat normaler Hunde eine Substanz, die mit Lieben und mit Nitroprussidnatrium, aber nicht mit dem Reynoldschen Reagens reagiert, weshalb er ausschließt, daß es sich um Aceton handle. Oddi (21) findet, daß das Aceton im Harn-

destillat normaler Hunde nicht immer konstant ist; Contejan (22) findet es dagegen konstant, ebenso Baldi (23). Dutto (24) fand kein Aceton bei hungernden Hunden, während er und Lo Monaco (25) es am fünften Hungertag in dem Harn des Hungerers Succi finden. Argenson (26) kehrte 1896 zur Behauptung einer physiologischen Acetonurie zurück; ebenso nahmen Colasanti und Bonanni (27) 1899 eine physiologische Acetonurie beim Hunde an, die jedoch nicht auf Einschmelzung des Körpereiweißes beruhte; Cotton (28) beschrieb eine physiologische Acetonurie beim Menschen, die mit dem Hunger abnimmt, während sie nach der Mahlzeit und unter dem Einfluß eines alkalischen Regimes zunimmt; das Aceton soll auf der Oxydation der ternären und quaternären Substanzen beruhen, die einen Bestandteil unserer Nahrung bilden. Auch Waldvogel (29) und Voit (30) haben Aceton im normalen Harn angetroffen. Letzterer fand überdies, daß dieser Körper beim Hunger im Harn des Menschen zunimmt, während er im Hundeharn abnimmt. Die physiologische Acetonurie wird auch von Scott-Wilson (31) und Beauvy (32) angenommen, während sie dagegen von Mauban (33), der sich des Liebenschen Reagens bediente, mit dem er Aceton bei verschiedenen Krankheitszuständen und beim Hunger antraf, ausgeschlossen wird.

Bei dieser Verschiedenheit der Anschauungen über den Gegenstand, die wir kurz angedeutet haben, hätten wir unsere Untersuchungen nicht beginnen können, ohne zuvor zu suchen, einige für uns wesentliche Fragen sicherzustellen, nämlich ob wirklich eine physiologische Acetonurie vorkommt, und wie sich das Aceton beim Hungern verhält.

Wahl der qualitativen Methode.

Die erste Aufgabe, die wir zu lösen hatten, war die der Wahl der einzuschlagenden Methode, da nach dem Gesagten der Zweifel auftaucht, daß die Verschiedenheit der von den verschiedenen Forschern erzielten Resultate Effekt der Verschiedenheit der angewendeten Methoden sein möchte. Für den Nachweis des Acetons liegen viele qualitative Verfahren vor: das von Gerhardt, Legal, Penzoldt, Reynold, Vitali, Malerba, Gunning, Chautard, Lieben usw., keines von ihnen aber hat der häufig begründeten Kritik entgehen können. Im allgemeinen ist ihnen geringe Empfindlichkeit oder mangelnde Ausschließlichkeit für das Aceton vorgeworfen worden. Von einem jeden hat Mauban eine eingehende Kritik gegeben. Wir beschränken uns auf die Betrachtung derjenigen, die am meisten

verwendet worden sind, d. h. die Methoden von Penzoldt, Legal und Lieben.

Das Verfahren von Penzoldt stützt sich auf das Prinzip, daß sich bei Einwirkung von Orthonitrobenzaldehyd auf das Aceton Indigo bildet. Bei Anwendung auf den Harn verfährt man in folgender Weise: Nach Ansäuerung des Harns mit Schwefelsäure, wird er destilliert und die ersten Kubikzentimeter des Destillates werden mit einem Kriställchen Orthonitrobenzaldehyd und einigen Tropfen Natriumlauge versetzt. Enthält der Urin Aceton, so macht sich nach kurzer Zeit eine Gelbfärbung bemerkbar, die dann in Grün und darauf in Blau umschlägt. Wird in diesem Augenblick Chloroform zugesetzt, so reißt dieses das Blau mit sich nach unten, und die Reaktion wird noch manifester. Die Reaktion kann in der Kälte erfolgen, wird aber durch leichtes Anwärmen und Schütteln beschleunigt.

Diese Methode ist wenig empfindlich, wie Argenson bemerkte, der sah, daß sie einen äußerst starken Acetongehalt, wenigstens von 1 ‰, erfordert. Auch wir haben ihre geringe Empfindlichkeit konstatieren können, indem wir uns allmählich konzentrierter werdender Acetonlösungen bedienten. Überdies haben wir nach diesem Verfahren nie Aceton in dem normalen Harn von Hunden, Kaninchen und vom Menschen gefunden; und ebensowenig in dem Urin hungernder Hunde und Kaninchen, auch wenn wir auf andere Weise wußten, daß derselbe einen hohen Acetongehalt besaß. Nur haben wir häufig eine Gelbfärbung erhalten, die als das erste Stadium der Reaktion zu betrachten ist. Zu bemerken ist jedoch, daß unter den genannten Verhältnissen, wie hoch auch der Acetongehalt sein möge, er doch kaum den von Argenson geforderten Wert erreicht. Die Reaktion war deutlich positiv bei dem Harn eines längere Zeit hungernden Diabetikers und in dem Harndestillat eines normalen Mannes, in dem wir durch einen weiter unten zu besprechenden Kunstgriff große Acetonmengen konzentrieren konnten.

Aus all dem ergibt sich, daß die Schlüsse Penzoldts über die physiologische Acetonurie und ebenso die der anderen, die sein Verfahren benutzt haben, nicht exakt sein können. Da wir eines sehr empfindlichen Reagens bedurften, haben wir somit das Penzoldtsche Verfahren als Methode der Wahl verworfen.

Die Originalmethode von Legal besteht in dem Nachweis der Acetons durch Versetzen des Urins mit einer frisch hergestellten Nitroprussidnatriumlösung, die in Gegenwart von Aceton eine purpurrote Färbung geben müßte. Dieses Verfahren ist als solches von niemand eingeschlagen worden, und unter dem Namen Legalsches Reagens gehen zahlreiche Modifikationen, die von Liotard (34), Romme, Shider usw. vorgenommen worden sind.[1]) Wir bemerken sofort, daß diese Modifikation die Methode durchaus nicht verbessert haben.

1) Von einer neuen Modifikation, die kürzlich die Legalsche Methode durch S. Bonnamour und A. Imbert erfuhr (De la recherche clinique de

Wir folgten zuerst der Rommeschen Modifikation, die der Autor folgendermaßen beschreibt: Wird eine Acetonlösung mit einigen Tropfen einer Nitroprussidnatriumlösung und dann mit einigen Tropfen konzentrierter Natriumlauge versetzt, so bekommt man eine karminrote Färbung, die nach einiger Zeit in grüngelb übergeht; ein Tropfen Essigsäure läßt die Purpurfarbe wieder auftreten, ein Überschuß an Essigsäure bringt sie zum Verschwinden, und erwärmt man dann die Flüssigkeit, so bildet sich ein Präcipitat von Berliner Blau.

Diese Methode gab uns keinerlei positives Resultat, ja wir sahen die Bildung des Berliner Blau nicht einmal bei starken Acetonlösungen eintreten.

Wir wollten dann zum Teil der Shiderschen Modifikation folgen, nach der der Urin zuerst angesäuert, dann destilliert und darauf das Destillat mit dem Reagens versetzt wird. Wir säuerten an und destillierten und folgten dann im übrigen der von Carapelle (35) beschriebenen Methode. Carapelle beschränkt sich auf den Zusatz der Essigsäure, die er zur Differenzierung des Acetons von dem Kreatinin im Überschuß zugießt, da letzteres mit wenig Tropfen Essigsäure dieselbe purpurrote Färbung wie das Aceton gibt. Diese Methode gab uns positive Resultate nur bei diabetischem Hungerharn und bei Harn mit konzentriertem Aceton. Übrigens ist es bekannt, daß das Legalsche Verfahren nicht zu den empfindlichsten gehört und, was noch schlimmer ist, man bewegt sich dabei in einer Fülle von Unsicherheiten, da z. B. nach Richardière für das Aceton die erste Rotfärbung charakteristisch ist, nach Liotard dagegen das sich anschließende Abblassen, nach Mercier und Lop das Wiederauftreten der Purpurfarbe beim Zusatz von Essigsäure, nach Romme das Berliner Blau, usw.

Daher haben wir auch die Legalsche als Methode der Wahl verworfen.

Das Verfahren von Lieben für den Nachweis des Acetons ist eines der ältesten und am meisten benutzten. Die Kritik beschuldigt es, nicht ausschließlich für das Aceton zu sein; Lieben selbst führt 19 Körper an, die mit seinem Reagens dasselbe Jodoformpräcipitat geben. Das wurde jedoch als übertrieben erkannt; und da wir uns andererseits auf Urinuntersuchungen beschränken müssen, brauchen wir uns nur um jene Körper zu kümmern, die in diesem vorkommen können, nämlich: Alkohol, Milchsäure, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure. Diese Körper aber zeigen mit dem Liebenschen Reagens, wie beim Alkohol von Argenson, Beauvy usw. und auch von uns konstatiert worden ist, eine bedeutend geringere Empfindlichkeit als das Aceton.

Die Methode von Lieben, wie sie von dem Verfasser selbst angegeben ist, ist folgende: Der Urin wird mit einigen Tropfen einer Jod-

---

l'acéton et de l'acide diacétique. Presse médicale 1913, 130) haben wir erst nach Abschluß der vorliegenden Arbeit Kenntnis erhalten und sie daher nicht nachprüfen können.

kaliumlösung und einem Überschuß von Natronlauge versetzt; enthält der Urin Aceton, so wird sich ein gelbliches Präcipitat von Jodoform bilden, erkenntlich an dem Geruch, der Farbe und der Form seiner Kristalle bei der mikroskopischen Untersuchung. Lieben sagt nicht, den Urin zu destillieren; nichtsdestoweniger aber haben wir gefunden, daß sämtliche Autoren (v. Jaksch, Baginsky, Beauvy usw.), die sich dieses Verfahrens bedienten, das Reagens auf das Destillat haben einwirken lassen, weil dadurch die Empfindlichkeit der Methode selbst erhöht wird. Mauban macht sich aus dieser Modifikation eine Waffe, um gegen diese Forscher seine Anschuldigung zu schleudern, indem er sagt, daß bei 100° destillieren ein äußerst schwerer Fehler, da bei dieser Temperatur und auch bei niedrigeren Temperaturen (70—80°) einerseits die Spaltung der Paracetonkörper, wie Acetessigsäure und der β-Oxybuttersäure, unter Bildung von Aceton erfolgt, und andererseits der Übergang des Alkohols, der eventuell in dem Harn vorhanden sein kann. Somit ginge man nach Mauban, wenn man das Liebensche Reagens auf das Destillat einwirken läßt, schwersten Fehlern entgegen, welche erklären würden, warum einige Forscher, die die genannte Modifikation anwendeten, eine physiologische Acetonurie fanden, während eine solche von anderen, die andere Methoden oder dasselbe Liebensche Verfahren ohne Modifikation benutzten, nicht gefunden wurde. Unter diesen befindet sich offenbar Mauban selbst, der die Reaktion folgendermaßen midifiziert hat: 8—10 ccm Urin werden mit 4—5 ccm Natronlauge, Dichte 1,336 (36° B^e) versetzt und bis zur Erzielung der Mischung kräftig geschüttelt; nach Aufhören der Kohlensäureentwicklung wird filtriert, und die ersten 4—5 ccm des Filtrates werden mit 10—12 Tropfen Gramscher Flüssigkeit versetzt, die in dem obersten Teil des Reagenzröhrchens eine schmale Schicht für sich bildet. Wird dann das Röhrchen gelinde geschüttelt, so entfärbt sich die Gramsche Flüssigkeit, und wenn der Urin Aceton enthält, so bildet sich an der Berührungsstelle der Gramschen Flüssigkeit mit der Mischung in einem Zeitraum von 1 Sekunde bis zu 5 Minuten ein Ring von Jodoformpräcipitat, der durch Heben und Senken des Röhrchens vor den Augen deutlich sichtbar wird. Mauban behauptet, diese Methode sei äußerst empfindlich, so daß sie das Aceton im Verhältnis von 1 Tropfen auf 100 Liter Wasser oder auf 8 Liter Urin erkennen lasse. Diese hervorragende Empfindlichkeit ist zweifellos sehr wenig der Wahrheit entsprechend, denn bereits im Verhältnis von 1 Tropfen auf wenig mehr als 3 Liter Urin ist der Nachweis des Acetons nicht mehr möglich, nicht einmal bei Destillation bei 100°. Mauban gibt noch an, daß man seine Methode zu einer empfindlicheren und deutlicheren machen kann, wenn man den Harn durch Bleiessig oder Tierkohle entfärbt.

Tatsache ist jedoch, daß Mauban von den Vorzügen der Destillation überzeugt ist, die uns erlaubt, mit einer klaren, farblosen Flüssigkeit zu arbeiten, und durch die wir das gesamte Harnaceton in einem geringen Flüssigkeitsvolumen konzentrieren können, da es bekanntlich vollständig in die ersten Kubikzentimeter des Destillats übergeht; entschließt er sich doch, um den angegebenen Übelständen zu entgehen, ebenfalls zur Destillation für die feineren Untersuchungen, wobei er bei niedriger Temperatur im Vakuum oder mit Hilfe eines Luftstromes arbeitet.

Wir haben zunächst die Maubansche Methode in der von ihm angegebenen einfachsten Weise verwenden wollen, aber auch bei Innehaltung aller unendlichen und subtilen Vorsichtsmaßregeln, die er empfiehlt, haben wir in dem Reagenzglas stets eine trübe Flüssigkeit ohne die erwähnte Schichtenbildung, auf die sich das Verfahren hauptsächlich stützt, erhalten. Eine leichte Erschütterung des Rohres bewirkt nicht die Entfärbung der Gramschen Flüssigkeit, bei einer stärkeren Erschütterung aber vermischt sich diese mit der darunter stehenden Flüssigkeit, so daß die ganze Flüssigkeit ein Aussehen annimmt, das kaum eine Entscheidung zuläßt. In jenen Fällen sodann, in denen wir eine Andeutung zur Entfärbung und Schichtenbildung erzielten, war nie der dazwischen gelagerte Jodoformring erkennbar.

Nun erscheint uns eine Methode, die sich im wesentlichen auf die mehr oder weniger leichte Erschütterung stützt, die der Arm dem Reagenzglas geben muß, unzuverlässig und wenig empfehlenswert; außerdem ist zu bemerken, daß man direkt mit dem Harn arbeitet, d. h. mit einer schon an und für sich gefärbten Flüssigkeit, die sich auf Zusatz der Natronlauge noch stärker färbt, wodurch das Jodoformpräcipitat nicht deutlich über demselben unterschieden werden kann, namentlich wenn es in geringer Menge entsteht, wie es bei normalem Harn der Fall ist. Mauban empfiehlt allerdings, den Harn zu entfärben, wohl weil auch ihm der erwähnte Übelstand auffallen mußte, und behauptet, daß die zur Entfärbung benutzten Substanzen den Acetongehalt wenig verändern; während aber auf diese Weise einerseits ein Verfahren, das von der größten zulässigen Einfachheit sein soll, kompliziert wird, wissen wir andererseits nicht, wie weit zu den Verlusten eines jeglichen Experimentes andere, freiwillig von uns verursachte, hinzugefügt werden dürfen. Ebensowenig erscheint uns andererseits für eine gangbare Methode die Destillation bei niedriger Temperatur empfehlenswert.

Aber ist denn die Destillation bei 100° wirklich nachteilig? Der Hauptübelstand dieser Destillation, nämlich die Spaltung der Paracetonkörper, dürfte kein gar so häufiges Vorkommnis sein, da sich diese Körper nicht immer im Harn vorfinden. Von sämtlichen Urinen, die von uns auf Aceton untersucht wurden, haben wir stets eine Probe entnommen und sie mit den Reagentien auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure geprüft, nie aber deren Anwesenheit verzeichnet, während Aceton im Destillat gefunden wurde. Ebenso haben wir mit Benzoylchlorid nie Alkohol in den Destillaten gefunden, in denen Azeton vorhanden war. Wir glauben somit, daß von der Destillation bis 100° nichts zu befürchten ist.

Andererseits können wir uns im voraus auf verschiedene Weise gegen die Nachteile dieser Destillation schützen; so scheint durch

vorheriges Ansäuern des Harns die Esterifikation der Paracetonkörper vermieden zu werden; ebenso ist man durch Alkalinisieren des Destillates mit Ammoniak, anstatt mit Natronlauge sicher, daß das Jodoformpräparat allein auf das Aceton zurückzuführen ist, obwohl dieses Verfahren, wie wir konstatieren konnten, die Empfindlichkeit der Reaktion bedeutend alteriert.

Nach der angestellten Untersuchung glaubten wir, alles erwogen, bei unseren Versuchen der Liebenschen Methode den Vorzug geben zu müssen, wobei die Legalsche und die Penzoldtsche Methode als Kontrollproben für die Fälle reserviert werden sollten, in denen die Menge des Acetons uns ihre Anwendung erlauben würde.

Das von uns beobachtete Vorgehen war folgendes: Bekannte Harnmengen wurden mit wenigen proportionalen Tropfen Schwefelsäure versetzt, unter Berücksichtigung, daß ein Überschuß an Säure den guten Gang der Reaktion beeinträchtigt [Späth (36)]; darauf destillierten wir und behandelten dann das Destillat mit 6 Tropfen des Bouchardatschen Reagens und mit 6 Tropfen Natronlauge, Dichte 1,336 (36° Bé). Enthält das Destillat Aceton, so genügt es dabei, das Reagenzglas zu schütteln, und innerhalb weniger Sekunden bis zu einigen Minuten, je nach dem Acetongehalt, tritt eine auf dem Jodoformpräparat beruhende gleichmäßige Trübung der Flüssigkeit ein. Beim Stehen setzt sich das Präcipitat nach einigen Stunden in Form von gelben Kristallen auf dem Boden ab.

Wahl der quantitativen Methode.

Auch die Wahl der quantitativen Methode ist keine leichte gewesen, da auch an solchen Methoden eine große Fülle vorliegt, indem jeder Forscher die seine vorgeschlagen hat. Auch sie entgehen großenteils nicht der Kritik.

v. Jaksch und Legal haben zwei photometrische Verfahren vorgeschlagen. Strache gründete das seine auf die Eigenschaft, die das Phenylhydrazin hat, beim Kochen die Fehlingsche Lösung unter Freiwerden seines Stickstoffes zu reduzieren, während das Aceton mit Phenylhydrazin Hydrazon bildet, das diese Lösung nicht beeinflußt. Viele haben ihre Methoden auf die Liebensche gegründet, so wiegt Krämer das entstandene Jodoform, wobei er von dem Prinzip ausgeht, daß ein Molekül Aceton ein Molekül Jodoform liefert; ebenso mißt Labussière (37) zuerst das Jodoform mit Hilfe einer dem Esbachschen Albuminometer ähnlichen Röhre, und aus einem Gewicht deduziert er das des Acetons. Analoge Verfahren sind die-

jenigen von Leó Vignon, Deichmüller und Tollens, Supino (38) usw. Ebenfalls auf die Liebensche Methode stützt sich das Verfahren von Beauvy, der von dem Prinzip ausgeht, daß beim Versetzen einer alkalisch gemachten Jod-Jodkaliumlösung von gegebener Zusammensetzung mit einer Acetonlösung die Trübung mit fast konstanten Mengen Aceton auftritt. Mauban, der beobachtete, daß das Jodoformpräzipitat in einem zur Menge des im Harn enthaltenen Acetons umgekehrt proportionalen Zeitraum auftrat, verwendet seine qualitative Methode für eine annähernde Dosierung des Acetons, indem er diese Zeit abschätzt. Auf verschiedene Prinzipien stützen sich die Methoden von Messinger-Huppert, Argenson, Martz (39), Robinson und Rollin (40) usw. Keine dieser Methoden konnten wir wählen, und zwar aus verschiedenen Gründen. Die photometrischen Methoden lassen der Beurteilung durch die Sinne großen Spielraum und sind daher wenig getreu; die Wägungsmethoden sind leichten Fehlerquellen unterworfen, wenn überhaupt die Formeln richtig sind, auf die sich einige von ihnen stützen; umstritten ist die Methode von Beauvy; und der von Argenson, der einzigen wahrhaft einwandfreien, konnten wir uns nicht bedienen, da sie für die gewöhnliche Praxis zu langwierig ist.

Gewählt haben wir dagegen ein Verfahren, das uns die Praxis selbst eingegeben hat.

Ausgehend von dem Prinzip, daß, wenn eine Flüssigkeit größere Mengen Aceton enthält als eine andere, das Destillat der ersten, fraktioniert und in gleichen Mengen in verschiedenen Röhren aufgefangen, die Reaktion des Acetons in einer größeren Anzahl von Röhren geben muß als das der anderen, unterzogen wir verschieden konzentrierte Acetonlösungen der Destillation und stellten fest, bei welcher Röhre jemals die Reaktion aufhört.

Die erhaltenen Resultate zeigen die große Präzision dieser leicht ausführbaren Methode. In der Tat wird bei Herstellung er ein $^1/_2$ ‰ igen wässerigen Acetonlösung, Destillation von 100 ccm derselben und fraktioniertem Auffangen des Destillates von 4 zu 4 ccm, die Reaktion des Acetons bis zur achten Röhre wahrgenommen; bei Lösungen von $^1/_4$ ‰ tritt die Reaktion bis zur siebenten Röhre ein; bei Lösungen von $^1/_8$ ‰ bis zur sechsten, und so geht weiter die Zahl der Röhren, in denen die Reaktion auftritt, immer in dem Maße, wie die Verdünnungen verdoppelt werden, um eine zurück. Wir halten es für angezeigt, darauf aufmerksam zu machen, daß nach einiger Zeit die Reaktion bei sämtlichen Verdünnungen auch in einer späteren Röhre auftritt als in der letzten, in der sie sich sofort nach Zusatz der

Reagentien zeigt. Angesichts der Regelmäßigkeit der Resultate und der Präzision der Methode haben wir geglaubt, als Ende der Reaktion die letzte Röhre zu bezeichnen, in der sie augenblicklich auftritt.

Dies festgesetzt, sammelten wir den Tagesharn mit Einschluß desjenigen, der sich eventuell in der Blase befand und mittels Katheterismus entleert wurde. Darauf wurde er fraktioniert destilliert und das Destillat von 4 zu 4 ccm in einer entsprechenden Anzahl von sukzessiven Reagenzröhren bis zum Aufhören der Reaktion aufgefangen. Die Zahl der Röhren, in denen die Reaktion eintrat, gab uns das absolote wie relative Kriterium über die Menge des enthaltenen Acetons.

Physiologische Acetonurie.

Nach Festlegung der einzuschlagenden Methode haben wir uns durch eigene Versuche Rechenschaft darüber ablegen wollen, ob eine physiologische Acetonurie vorkommt oder nicht. Dazu benutzten wir Menschen-, Hunde- und Kaninchenharn. Wir führen einige der Versuche, deren Resultate stets übereinstimmend gewesen sind, hier auf.

Versuch 1.

V. C. Gesunder Mann bei gewöhnlicher Kost.

Tag	Harnmenge ccm		Liebensche Reaktion		Penzoldtsche Reaktion		Legalsche Reaktion		Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure		Reaktion auf Alkohol	
	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.
11. Mai	150	150	3. Röhre	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg	neg.
15. »	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
18. »	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Nach 36 Stunden der Abstinenz von alkoholischen Getränken.												
20. Mai	150	150	4. Röhre	4. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Nach 48 Stunden der Abstinenz von alkoholischen Getränken.												
21. Mai	150	150	2. Röhre	2. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.

Versuch 2.

F. G. Gesunder Mann bei gewöhnlicher Kost.

Tag	Stunde der Harnentleerung	Harnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Penzoldtsche Reaktion	Legalsche Reaktion	Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure	Reaktion auf Alkohol
15. Mai	Nachm.	150	4. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.
Nach 24 Stunden der Abstinenz von alkoholischen Getränken.							
16. Mai	Nachm.	150	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.
Nach 48 Stunden der Abstinenz von alkoholischen Getränken.							
17. Mai	Nachm.	150	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.
Nach 72 Stunden der Abstinenz von alkoholischen Getränken.							
18. Mai	Nachm.	150	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.
Trinkt wieder Alkoholika.							
19. Mai	Nachm.	150	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.

Versuch 3.

Mann, natürlicher Abstinent.

Tag	Stunde der Harnentleerung	Harnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Penzoldtsche Reaktion	Legalsche Reaktion	Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure	Reaktion auf Alkohol
26. Mai	Nachm.	150	2. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.

Versuch 4.

Mann bei ausschließlicher Milchernährung.

Tag	Stunde der Harnentleerung	Harnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Penzoldtsche Reaktion	Legalsche Reaktion	Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure	Reaktion auf Alkohol
28. Mai	Nachm.	150	3. Röhre	neg.	neg.	neg.	neg.

Versuch 5.

Normaler Hund von 5,950 kg Gewicht.

Tag	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Penzoldtsche Reaktion	Legalsche Reaktion	Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure	Reaktion auf Alkohol
10. Juni	72	2. Röhre	negativ	negativ	unterlassen	unterlassen
11. »	130	3. »	»	»	negativ	negativ
12. »	100	2. »	»	»	»	»
13. »	290	2. »	»	»	»	»
14. »	255	fehlt	»	»	»	»

Versuch 6.

Normales Kaninchen von 1,965 kg Gewicht.

Tag	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Penzoldtsche Reaktion	Legalsche Reaktion	Reaktion auf Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure	Reaktion auf Alkohol
24. Mai	22	1. Röhre	unterlassen	unterlassen	unterlassen	unterlassen
25. »	30	unterlassen	»	»	»	»
26. »	20	»	»	»	»	»
27. »	54	7. Röhre	»	»	»	»
28. »	165	4. »	negativ	negativ	negativ	negativ
29. »	133	3. »	»	»	»	»
30. »	42	1. »	unterlassen	unterlassen	unterlassen	unterlassen

Wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, haben wir uns gegen jeglichen Einwurf sichern wollen, indem wir bei jedem Urin neben der Acetonreaktion auch die Reaktionen auf Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure und Alkohol wiederholten, obwohl wir es nach dem bereits Gesagten nicht für notwendig hielten, und obwohl wir uns für den Alkohol in den ersten Versuchen genügend geschützt hatten.

Die einzige positive Reaktion ist immer die des Acetons mit dem Liebenschen Reagens gewesen. Die Reaktionen von Penzoldt und Legal sind dagegen konstant negativ gewesen, was zweifellos auf ihre geringe Empfindlichkeit der ersteren gegenüber zurückzuführen ist.

Bei den von uns benutzten Kautelen hätten wir mit den Resultaten unserer Versuche befriedigt sein und für die Existenz einer physiologischen Acetonurie schließen können; doch taten wir ein

übriges. Da es möglich war, daß in dem normalen Harn die Acetonreaktion von einigen Forschern wegen der starken Verdünnung nicht erhalten wurde, in der sich in diesen Fällen das Aceton im Harn vorfindet, haben wir versucht, aus dem Harn selbst eine konzentriertere Lösung auf folgende Weise zu erhalten.

Wir destillierten mehrere Portionen frischen normalen Harns in der konstanten Menge von je 300 ccm und fingen die ersten 4 ccm der Destillate auf, die bis zur Erreichung von 500 ccm Destillat vereinigt wurden. Letzteres wurde von neuem destilliert, wobei wir nur die ersten Portionen auffingen, die wir, damit keinerlei Zweifel übrig blieben, mit dem Penzoldtschen Reagens, das exklusiv für das Aceton ist, behandelten. Die Reaktion war charakteristisch und intensiv, wodurch wir die Bestätigung dafür erhielten, daß das, was wir bei unseren Versuchen mit dem Liebenschen Reagens gefunden hatten, eben Aceton war.

Wir dürfen somit behaupten, daß beim Menschen wirklich eine physiologische Acetonurie existiert. Entsprechende Resultate wurden mit dem Harn des Hundes und des Kaninchens erhalten.

Auch können die entgegengesetzten Resultate anderer Forscher unsere Schlüsse nicht entkräften, denn es ist nunmehr bewiesen, daß die von ihnen benutzten Methoden von zu geringer Empfindlichkeit sind. Mauban, der einer von den letzten ist, die sich mit der Acetonurie beschäftigt haben, versucht noch einen letzten Streich gegen die physiologische Acetonurie und beginnt deshalb einen absoluten Hunger wie bei der Inanition von einem relativen Hunger, wie dem zwischen der Abendmahlzeit und der Morgenmahlzeit zu unterscheiden, wobei er auf letzteren die angebliche physiologische Acetonurie zurückführt, unterstützt darin auch durch die Daten Argensons, der das Aceton im Morgenharn vermehrt findet.

Wir jedoch haben in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen den in den verschiedenen Stunden des Tages entleerten Harnportionen gefunden; und dann ist gewiß die Annahme nicht richtig, daß nach der Mahlzeit, wenn der Organismus bereits sämtliche zu seinem Verbrauch notwendige Energien aufgestapelt hat, er von seinen Reserven Gebrauch machen müsse, um so mehr als der Verbrauch des Körpers dann durch den Schlaf eine Verlangsamung erfährt.

Übrigens ist es logisch, eine physiologische Acetonurie anzunehmen, da das Aceton ein Produkt auch normalweise vor sich gehender Disassimilationen ist und somit auch in normalen Verhältnissen auftreten muß, um dann in jenen Zuständen, in denen die Disassimilationen gesteigert sind, zuzunehmen.

Hyperacetonurie beim Hunger.

Inbezug auf die andere Frage, d. h. nach der Acetonurie beim Hunger, haben wir unsere Untersuchungen auf Hunde beschränkt, bei denen wir indessen das Verhalten der sogenannten Sparstoffe studieren wollten. Andererseits sind die Autoren sämtlich in der Annahme einer Acetonurie beim hungernden Menschen, die wir passender als Hyperacetonurie bezeichnen können, einig; die Meinungsverschiedenheiten beginnen dagegen eben in bezug auf die Hunde.

Wir führen zwei der angestellten Versuche hier auf; die Resultate sind immer übereinstimmend gewesen:

Hündin von 11,700 kg Gewicht			Hündin von 6,200 kg Gewicht		
Hungertag	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion	Hungertag	Tagesharnmenge ccm	Liebensche Reaktion
1	170	2. Röhre	1	130	2. Röhre
2	70	3. Röhre	2	50	4. Röhre
3	80	3. Röhre	3	86	4. Röhre
4	70	4. Röhre	4	63	6. Röhre
6	70	6. Röhre			

Bei hungernden Hunden bekommt man also eine gradweise wachsende Hyperacetonurie; angesichts der heutigen Anschauungen über die Entstehung des Acetons war übrigens bei Anwendung einer guten Methode ein anderes Resultat nicht möglich. Denn wenn andere Autoren sie in Abrede stellen, so ist auch das auf Rechnung der Wahl der Methode zu setzen.

Aus diesem ersten Teil unserer Untersuchungen läßt sich also schließen, daß

1. das Liebensche Verfahren nach vorheriger Destillation sich gut zum Nachweis des Acetons im Harn eignet und von großer Empfindlichkeit ist;

2. das Aceton als ein normaler und konstanter Bestandteil des Harns sowohl des Menschen wie der Hunde und der Kaninchen betrachtet werden kann;

3. beim Hungern die Quantität des Acetons allmählich im Verhältnis zur Dauer des Hungers zunimmt.

Literatur.

1. Petters, Beobachtungen über fünf diab. Kranken. Prager Vierteljahrsschrift 1857. — 2. Kaulich, Über Acetonbildung im tierischen Organismus. Prager Vierteljahrsschrift 1860. — 3. Ebstein, Weiteres über Diabetes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1882. — 4. Jaennicke, Beiträge zur sog. Acetonämie. Deutsches Arch. f. klin. Med, 1882 Bd. XXXIII. — 5. Rosenfeld, G., Über die Entstehung des Acetons. Deutsche med. Wochenschr. 1885, Nr. 406. — Ephraim, Zur physiol. Acetonurie, Inaug.-Dissert. Breslau 1885. — 7. Honigmann, Zur Entstehung des Acetons. Inaug.-Dissert. Breslau 1886. — 8. v. Jaksch, Über Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885. — 9. Legal, Über eine neue Acetonreaktion und deren Verwendbarkeit zur Harnuntersuchung. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1883. Nr. 3—4. — 10. Penzoldt, Beiträge zur Lehre von der Acetonurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1883, Bd. XXXII. — 11. De Gennes, Etude sur l'acétonémie. T. D. Paris 1884. — 12. Le Nobel, Über einige neue chemische Eigenschaften des Acetons und verwandter Substanzen und deren Benutzung zur Lösung der Acetonuriefrage. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 18, S. 6. — 13. Moscatelli, R, Sopra l'esistenza dell'acetone nel l'urina fisiologica dell' uomo. Arch. per le scienze mediche, vol. X. — 14. Müller, Fr., Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 11. — 15. Baginsky, Über Acetonurie bei Kindern. Arch. f. Kinderheilkunde 1888. — 16. Romme, Contribution à l'étude de l'acétonurie et du coma diabétique. T. D. Paris 1888. — 17. Chautard, Arch. de Pharmacie. Mai 1886. — 18. Salkowski und Taniguti, Beiträge zur Chemie des Harnes. Zeitschrift für physiologische Chemie 1890, Bd. 14, S. 476. — 19. Lustig, A., Soll'acetonuria sperimentale. Lo Sperimentale, XLV, pag. 435. — 20. Viola, G., Sulla pretesa acetonuria determinata dalla asportazione del plesso celiaco. Rivista gener. ital. di clinica med. 1891, pag. 285. — 21. Oddi, Sull'acetonuria consecutiva all'estirpazione del plesso celiaco. Lo Sperimentale 1892. — 22. Contejan, L'acétonurie expériment. de Lustig. Arch. de Physiol. 1892. — 23. Baldi, D., Arch. di Farmacol. e Terapia. Palermo 1893. — 24. Dutto, Sull'acetone nel digiuno. Boll. della Soc. Lancisiana, 2, XIV, 1894. — 25. Dutto e Lo Monaco, Ricerche complem. sul. digiuno nell'uomo. Il Policlinico 1895 vol. II, fasc. 4. — 26. Argenson, Sur le dosage de l'acéton dans les urines. Bull. de la Soc. Chim. 1896. — 27. Colasanti e Bonanno, Il ricambio materiale nel diabete pancreatico. Ricerche dell'Ist. di Farmacol. sperim. e di Chimica fisiol. 1899, vol. IV. — 28. Cotton, S., Origine de l'acéton. Journ. de Pharm. et de Chimie. 1899, vol. X. — 29. Waldvogel, Zur Lehre von der Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1899, Bd. 38. — 35. Voit, Beitrag zur Lehre von der Acetonausscheidung, Deutsches Arch. f. klin Med. 1900, Bd. 66. — 31. Scott-Wilson, A method for estimating acetone in animal liquids. Journ. of Physiol. 1911, 42. — 32. Beauvy, Recherches cliniques sur l'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité. T. D. Paris 1904. — 33. Mauban, Contribution à l'étude de l'acéton etc. T. D. Paris 1905. — 34. Liotard, Manuel pratique de l'analyse des urines, Paris 1897. — 35. Carapelle, Analisi delle orine etc. Palermo 1907. — 36. Späth, Untersuchung des Harns. Leipzig 1903. — 37. Labussière, Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique. T. D. Paris 1900. — Supino, Di un metodo per la determinazione quantitativa dell'acetone. Riv. gener. di clin. med. Vol. IV. — 39. Martz, Dosage volumetrique de l'acéton urinaire. Union pharm. 1896. — 40. Robinson et Rollin, Dosage volumetrique de l'acéton. Moniteur scientifique 1893.

XI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion.

Von
Prof. **Forschbach** und Dr. **Severin**,
Assistenten der Klinik.

Die Beziehungen der Blutdrüsen zum Kohlehydratstoffwechsel sind durch die Ergebnisse des Experiments noch so ungenügend geklärt, daß die Heranziehung eines größeren klinisch-pathologischen Materials nicht entbehrt werden kann. Experimentelle Ausschaltungen dieser lebenswichtigen Organe führen zu so katastrophalen Umwälzungen des Gesamtstoffwechsels, daß eine etwa beobachtete Einzelstörung, z. B. des Kohlehydratstoffwechsels, nur mit Reserve als ihre unmittelbare Folge gedeutet werden kann (z. B. Nebennierenexstirpation). Hingegen verschiebt ein die Blutdrüse nur langsam zerstörender Prozeß, der die Funktion des Organs fast bis zur gänzlichen Ausschaltung treiben kann, die Stoffwechselvorgänge nur allmählich, so daß sich aus ihnen die Einzelstörung viel reiner und charakteristischer als Folgezustand des Organausfalls abhebt (z. B. Morbus Addisonii).

Wie dem Experimentator, so steht jedoch auch dem klinischen Beobachter stets als Hindernis bei der Deutung der Befunde das offenkundige Wechselspiel der Drüsen mit innerer Funktion im Wege. Stets bleibt die Frage, was als Funktionssteigerung, bzw. Ausfall, was als Fernwirkung des Organs in hemmendem oder förderndem Sinne anzusehen ist. Trotzdem darf man von der Sichtung eines reichen, exakt beobachteten pathologischen Materials insofern eine Förderung unserer Kenntnisse über die Beziehungen der Drüsen mit

innerer Sekretion zu dem Kohlehydratstoffwechsel erwarten, als sie einerseits experimentelle Ergebnisse ergänzen, andererseits einen Beitrag geben zu dem diagnostischen und differentialdiagnostischen Wert der Kohlehydratstoffwechselstörungen bei Erkrankungen der Blutdrüsen.

Aus den laufenden Blutzuckeruntersuchungen an Kranken der Medizinischen Klinik stellen wir aus den letzten drei Jahren einige Resultate bei Krankheiten von Drüsen mit innerer Sekretion zusammen. Wir verfügen über Blutzuckerwerte nüchtern und ein, bzw. drei Stunden nach Darreichung von 100 g Dextrose und mehr, in einigen Fällen auch nach subkutaner Injektion von 0,001 g Adrenalin bei Erkrankungen der Schilddrüse (Morbus Basedowii, Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus von mongoloidem Typ, Infantilismus mit Hypoplasie der Genitalien, thyreogene Adipositas acuta symmetrica partialis), der Hypophyse (Akromegalie, Dystrophia adiposogenitalis, Hypophysentumoren), der Nebennieren (Morbus Addisonii) und des Pankreas (chronisch indurative Pankreatitis, Lithiasis pancreatis, hochgradigste Atrophie mit Diabetes, Pankreasnekrose, Pankreascyste). Bei den Untersuchungen achteten wir zugleich auf spontane und alimentäre Glykosurie.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im defibrinierten Gesamtblut nach der Methode Forschbach-Severin[1]). Die Methode ist auf ihre Exaktheit von anderer Seite bisher wenig nachgeprüft. Neubauer[2]) äußerte sich ohne Nachprüfung abfällig, Rolly und Oppermann[3]) und Borchardt und Benningson[4]) sind zu günstigen Urteilen gekommen. Wir haben Herrn Medizinalpraktikanten Stahl[5]) veranlaßt, vergleichende Bestimmungen des Blutzuckers nach Moeckel-Frank und unserer kolorimetrischen Methode vorzunehmen. Es hat sich ergeben, daß beide Methoden übereinstimmende Werte ergeben und an Exaktheit als gleichwertig zu betrachten sind.

I. Fälle von Affektionen der Schilddrüse.

a) Fälle von Morbus Basedowii.

Die von uns untersuchten Basedowfälle waren klinisch alle mehr oder weniger schwer. Je nach dem Grade der Störung des Kohlehydratstoffwechsels können sie folgendermaßen geordnet werden:

---

1) Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1911, Nr. 16 und Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 68, S. 341.

2) Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25.

3) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 58 u. 59.

4) Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41, S. 2275.

5) Erscheint noch.

	Klinische Syptome								Blutzucker		Harnzucker	
	Struma	Exophth.	Augen-symptom	Schweiße	Tremor	Tachy-kardie	Lympho-cytose in %	Durch-fälle	nüchtern	1 Std. nach Darreichung von 100 g Trauben-zucker	spontan	alimentär
a) Fehlen spontaner und alimentärer Hyperglykämie und Glykosurie.												
1. E. F. 31. XII. 11.	+ +	+ +	+	—	+ +	+	50	—	0,0707	0,0856	negativ	negativ
2. H. K. 12. VI. 11.	+	+ schwach	—	+	+	+ schwach	34	—	0,1040	0,1048	negativ	negativ
3. A. 18. II. 12.	+ +	+	+	+	+	+	?	—	0,0698	0,0557	negativ	negativ
4. B. 1. III. 12.	+ +	+	+	+ +	+ +	+ +	?	—	0,0885	0,0978	negativ	negativ
b) Fehlen spontaner Hyperglykämie u. alimentärer Glykosurie, Bestehen alimentärer Hyperglykämie.												
5. M. H. 13. IX. 11.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	35	+	0,08548	0,1378	negativ	negativ
6. M. B. 29. V. 12.	+ +	+ +	+	?	+	+ + Dekomp. Vitium	46	—	0,0745	0,1365	negativ	negativ
c) Bestehen spontaner u. alimentärer Hyperglykämie, Fehlen der Glykosurie.												
7. A. T. 27. X. 11.	+ +	+ schwach	—	+ +	+ +	+	?	—	0,1310	0,1580 nach 3 Std. 0,1763	negativ	negativ
d) Fehlen spontaner Hyperglykämie, Bestehen alimentärer Hyperglykämie und alimentärer Glykosurie.												
8. E. K. 22. V. 12.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	32	+	0,0613	0,1862	negativ	10 Std. lang positiv
9. U. 2. III. 12.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	?	—	0,0905	0,2040	negativ	2 St. lang positiv (2,835 g)
e) Zeitweilig spontane Hyperglykämie u. Glykosurie, Bestehen alimentärer Steigerung der Hyperklykämie u. alimentärer Glykosurie.												
10. I. K. 17. VII. 13.	+ +	+	+	+ +	+	+ +	43	+	0,080	0,165	positiv	2 St. lang positiv 0,2 g
f) Typischer Diabetes mellitus.												
11. I. W. 20. VIII. 13.	+	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	52	Fett-stühle	0,3363	verunglückt	positiv	In 24 Std. 223,79 g Zuck.

Gruppe a zeigt vier Fälle von ausgesprochenem Morbus Basedowii, bei denen jegliches Merkmal einer Kohlehydratstoffwechselstörung fehlt. Fall 1 stellt sogar eine überaus schwere Erkrankung dar. Die früheren Untersuchungen über die Häufigkeit der Kohlehydratstoffwechselstörungen beim Morbus Basedowii sind deshalb zum großen Teil lückenhaft, weil die ergänzende Untersuchung des Blutzuckers fehlt. Vielfach sind auch leichte Fälle in diese Untersuchungen einbezogen. Mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind die neuerdings von Flesch[1]) an dem großen Material der Rehnschen Klinik angestellten Untersuchungen an eindeutigen schweren und mittelschweren Fällen. An 39,3% derselben hat auch Flesch die Kohlehydratstoffwechselstörung vermißt. Wir fanden ein Fehlen in vier von elf Fällen, und zwar solchen, die schwere klinische Erscheinungen darboten. Auch Schumm-Hegler[2]) fanden in fünf von sechs Fällen normales Verhalten, nur in einem Falle alimentäre Hyperglykämie. Ebenso verhielt sich in zwei Fällen von Rolly und Oppermann[3]) der Nüchternwert normal.

Der Umstand, daß in manchen schweren Fällen von Basedow mit stark ausgeprägten Krankheitszeichen nicht einmal die Andeutung einer Kohlehydratstoffwechselstörung in Form einer leichten alimentären Hyperglykämie erkennbar wird, verlangt eine besondere Erklärung.

Sieht man die Kohlehydratstoffwechselstörung beim Morbus Basedowii zunächst als direkte Wirkung der hyper- oder dysfunktionierenden Drüse an, so wäre bei der bekannten Steigerung des Allgemeinstoffwechsels beim Basedow immerhin auch eine Zuckermehrproduktion denkbar, die zur Hyperglykämie und Glykosurie führen kann. Warum dann aber in manchen Basedowfällen schwersten Grades die Störung des Kohlehydratstoffwechsels fehlen kann, ist an der Hand dieser Hypothese nur verständlich, wenn man eine Dissoziation verschiedener Funktionen der Drüse annimmt.

Die meisten Forscher haben die Kohlehydratstoffwechselstörung unter dem Gesichtspunkte der Drüsenwechselwirkung betrachtet. Wir lehnen zunächst die auf Grund der Untersuchungen von Kraus und Friedenthal erwogene Annahme ab, daß die Kohlehydratstoffwechselstörung beim Basedow durch Adrenalinüberproduktion der Nebennieren erklärt werden kann. Gottlieb[4]) hat in fünf Fällen eine Vermehrung des Adrenalingehaltes im Serum von Basedow-

1) Bruns Beiträge zur klin. Chir. 1913, Bd. 82, S. 236.
2) Mitteilgn. aus d. Hamb. Staatskr.-Anst. Bd. XIII, H. 15.
3) Biochem. Zeitschr. Bd. 48, 1913, S. 474.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 43.

kranken nicht feststellen können. Den gleichen Befund erhob Steward[1]). Im übrigen ist nach Bittorfs[2]) Untersuchungen der Wert der Loewischen Reaktion recht fragwürdig.

Falta[3]), der die Krankheitszeichen beim Morbus Basedowii mit einer Hyperfunktion der Schilddrüse erklären will, nimmt im Rahmen der Theorien von Eppinger, Falta und Rudinger an, daß der Hyperthyreoidismus eine starke Mehrbelastung der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas mit sich bringt, sei es, daß das Schilddrüsensekret die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas hemme, sei es, daß es die Wirksamkeit des inneren Pankreassekrets irgendwo im Organismus abschwäche. Wenn das Pankreas nun nicht über die nötige Funktionsbreite verfüge, so trete namentlich bei alimentärer Überlastung Glykosurie auf. Diese Auffassung setzt nicht mehr als eine auch normal vorkommende, aber individuellen Schwankungen unterworfene Funktionsbreite des Pankreas voraus. Auch Schulze[4]), der sich zu der Auffassung der Dysfunktion der Drüse bekennt, glaubt an eine Schädigung des Pankreas durch das Basedowgift. Ob man nun Dysfunktion oder Hyperfunktion annimmt, in keinem Falle braucht man wie Schulze an eine Vermittelung der Schädigung durch das Nervensystem zu denken, weil sonst schwer erklärlich ist, warum gerade bei Fällen mit ausgesprochener Sympathikusalteration die Kohlehydratstoffwechselstörung fehlt.

Die Gruppen b—f vereinigen eine größere Zahl schwererer Basedowfälle, bei denen alle Grade thyreogener Kohlehydratstoffwechselstörungen vertreten sind.

Bei zwei Fällen der Gruppe b konnte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels einzig an der Blutzuckeruntersuchung erkannt werden. Es bestand keine spontane, aber alimentäre Hyperglykämie ohne Glykosurie. Es sind das die Formen, wie sie Flesch in 60,7% seiner 40 beobachteten Fälle fand. Die höchsten hyperglykämischen Werte gehen nach seinen Untersuchungen bis 0,448%. Unsere Kranken wiesen nur eine Erhöhung des Blutzuckers bis 0,1365 bzw. 0,1678% auf.

Wie Fall 7 der Gruppe c zeigt, kommt es bisweilen auch, was Flesch niemals fand, zur spontanen Hyperglykämie, deren Wert alimentär noch gesteigert werden konnte ohne Auftreten von Glykosurie.

Stärkere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels treten bei den

1) Journ. of exp. Med. Vol. 15, 1912.
2) Zentralbl. f. innere Med. 1909, Nr. 2.
3) Falta, Die Erkrankungen der Brustdrüsen 1913 u. a. a. O.
4) Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1913, Bd. 82, S. 207.

Fällen in Gruppe d und e hervor, die neben der alimentären Hyperglykämie auch eine mehr oder weniger intensive alimentäre Glykosurie aufweisen. Ältere Autoren (Kraus und Ludwig, Chvostek, Strauß, Hirsch, Naunyn u. a.) kommen in bezug auf die Häufigkeit der alimentären Glykosurie zu sehr verschiedenen Ergebnissen. Schulze fand bei 16 Basedowfällen viermal alimentäre Glykosurie, die in bezug auf Intensität und Konstanz beträchtlich schwankte. Wir notierten in unseren Fällen die Dauer der Zuckerausscheidungen auf 2—10 Stunden. Die Zuckermengen waren nicht so hochgradig wie bei Kraus und Ludwig, sondern in Übereinstimmung mit Schulze nur gering (2,83 bzw. 0,2 g).

Der Fall 10 der Gruppe e bietet nun das seltener in der Literatur beobachtete Bild der spontanen transitorischen Glykosurie beim Basedow. Die Patientin schied bei gemischter Diät erhebliche Traubenzuckermengen aus, die aber bald nach der Aufnahme der Kranken bei gewöhnlicher Klinikkost wieder verschwanden. Zufuhr von Traubenzucker provozierte eine geringe alimentäre Glykosurie (0,2 g).

Schon angesichts dieses Falles kommt man in Verlegenheit, in welcher Weise man eine schärfere Scheidung zwischen der thyreogenen Kohlehydratstoffwechselstörung und leichten echten diabetischen Störungen beim M. Basedowii machen soll. Noch schwieriger scheint die Beurteilung von Fall 11, bei dem neben dem Basedow ein schwerer Diabetes mit beträchtlicher Glykosurie und Azetonkörperausscheidung vorliegt.

	Urinmenge	Traubenzucker %	Traubenzucker g	Kost	Azeton	Azetessigsäure
25. VIII. 13	2300	3,0	69	Strenge Kost u. 100 g Brot	1,07 g	+
9. IX. 13	1350	0	0	Strenge Kost	+	—
10. IX. 13	1400	0	0	Strenge Kost u. dreimal 0,5 g Jodkali	+	—
11. IX. 13	1500	1,2	18	Strenge Kost	—	—
12. IX. 13	1700	0,25	4,25	» »	—	—
13. IX. 13	1500	0,3	4,5	» »	—	—
14. IX. 13	890	0	0	» »	Spur	—
22. IX. 13	1630	0	0	» »	—	—
23. IX. 13	2050	0,45	9,3	Strenge Kost u. dreimal 1,0 g Jodkali	—	—
24. IX. 13	2080	0,7	14,56	Strenge Kost	—	—
25. IX. 13	1980	0,2	23,8	» »	—	—
26. IX. 13	2150	1,25	26,9	» »	Spur	—
27. IX. 13	Auf Wunsch entlassen					

Im Rahmen der Faltaschen wie der Schulzeschen Auffassung kann man sich vorstellen, daß die dauernd als Noxe wirkende Hyper- oder Dysfunktion der Schilddrüse nach langem Fortbestehen schließlich die Pankreasfunktion zum Erlahmen bringt und auch deren absolute Insuffizienz herbeiführen kann.

Allein nach den klinischen Erscheinungen der Fälle 10 und 11, deren Kohlehydratstoffwechselstörungen einen unvermittelten Übergang von gelegentlich auftretender spontaner Glykosurie zu echtem Diabetes erkennen lassen, fällt die strenge Abgrenzung thyreogen bedingter Störungen des Kohlehydratstoffwechsels gegen den echten Diabetes bei Basedow, wie Falta sie durchführen möchte, schwer. Es ist durchaus nicht sicher, daß die von Falta für die echte diabetische Störung beim Morbus Basedowii vorausgesetzten Inselveränderungen des Pankreas nicht auch in geringerer Ausbildung schon bei Fällen mit weniger hochgradig entwickelten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels vorliegen. Es müßte zunächst in einer größeren Anzahl von Fällen von Basedow, bei denen zu Lebzeiten geringere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bestanden, das Pankreas (nach den neuen Prinzipien von Weichselbaum usw.) histologisch untersucht werden. Dazu regt die Feststellung Pettavels[1]) gewiß an, der bei einem Basedowfall mit alimentärer Glykosurie hydropische Schwellungen der Langerhansschen Inseln feststellen konnte. Auch sei an die Fettstühle erinnert, die gelegentlich in schweren Basedowfällen auftreten. Ob für ihre Entstehung mehr die innere oder die äußere Funktion des Pankreas verantwortlich zu machen ist, steht dahin (Falta, Bittorf)[2]).

Wie ferner die Tabelle zeigt, rief bei Fall 11 im aglykosurischen Zustand der Patientin geringe Jodkalizufuhr eine Zuckerausscheidung hervor. In diesem Fall von echtem Diabetes bei Basedow zeigte sich also die Glykosurie exquisit beeinflußbar durch Jod. Das kann so gedeutet werden, daß die Zuckerausscheidung unter dem Einfluß eines thyreogenen Faktors stand.

Wir resümieren aus unseren Beobachtungen:

1. Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels kann in ausgesprochenen Fällen des Morbus Basedowii gänzlich fehlen. Damit kann sie nicht als gleichwertig mit den anderen konstanteren Symptomen der Erkrankung (z. B. Lymphocytose, kardialen Symptomen) betrachtet werden.

2. Es erscheint fraglich, ob eine grundsätzliche Scheidung

1) Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 116.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.

der **leichteren** Störungen des Kohlehydratstoffwechsels beim Morbus Basedowii gegen die **schwereren** (transitorische spontane Glykosurie, Diabetes) in bezug auf ihre Pathogenese durchführbar ist.

b) Fälle von Hypothyreoidismus.

Fall 12, L. K., 16 Jahre, poliklinisch beobachtet.

Diagnose: Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus von mongoloidem Typ.

Das Kind war von Geburt an fettleibig, zeigte nach Photographie in dem 3. Lebensjahre bereits den gleichen kretinisch-mongoloiden Typus wie jetzt, entwickelte sich geistig sehr schlecht, wurde etwas gedunsen, hatte nie Sehstörungen. Menstruierte im 14. Lebensjahre.

Befund: Klein, fettleibig, mongoloide Gesichtsformation. Keine Behaarung der Achselhöhlen. Pubes behaart. Keine Hypoplasie der Genitalien. Schilddrüse nicht zu palpieren. Augenbefund, abgesehen von geringer Hyperopie und Strabismus, normal. Intelligenz stark reduziert. Blutbild: 43 % Lymphocyten. 1 % Eosinophile. Sella turcica: ohne Besonderheiten. Urin: ohne Besonderheiten.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
25. X. 13. Nach 120 g Traubenzucker nüchtern	0,0522	negativ
1 Stde. später	0,0644	negativ
		In den nächsten 24 Stdn. zuckerfrei. 2 stündlich gemessen

Fall 13. D. S., 21 Jahre, Aufnahme 28. X. 13.

Diagnose: Infantilismus mit Hypoplasie der Genitalien.

Im 14. Lebensjahre starkes Zurückbleiben in geistiger und körperlicher Entwicklung. Apathie, Schwäche. Keine Menstruation.

Befund: Vom Wuchs eines 14jährigen Mädchens. Keine Fettleibigkeit. Keine Schilddrüse fühlbar. Hypoplasie der Genitalien. Blutbefund: 31 % Lymphocyten. — Sella turcica normal. — Augenbefund: ohne Besonderheiten.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
30. X. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,079	negativ
1 Stde. später	0,125	negativ

Fall 14[1]). A. H., 28 Jahre, Aufnahme 8. I. 1912.

Diagnose: Thyreogene Adipositas acuta symmetrica partialis.

Potator. Früher epileptiforme Anfälle und Zeichen von Nervenschwäche. Seit 4 Wochen Schlafsucht. Befund: Dilatatio cordis. Leberschwellung. Ödeme der unteren Extremitäten. Auffallende Schlafsucht. Während der Beobachtung Entwicklung symmetrischer starker Fettpolster in Schulter und Oberarmgegend mit Gewichtszunahme von 71,0 auf 82,7 kg in 2 Monaten, dann starke Entwicklung des Fettpolsters an Brust, Epigastrium und Kinn. Zunahme des Zungenvolums. — Schilddrüse auf Druck empfindlich, aber nicht vergrößert. Abnahme der Libido und Kleinerwerden der Hoden. Sella turcica und Lumbalpunktion ohne Besonderheiten. Blutbefund: 8400 Leukocyten, 57 % Lymphocyten, 1 % Eosinophile. Augenbefund: normal. — Auf Thyreoidinmedikation geringe Abnahme des Fettpolsters.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

		Blutzucker in %	Harnzucker
5. III. 13.	Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,0751	negativ
	Nach 1 Stde.	0,0718	negativ
6. III. 13.	Nach 0,001 g Adrenalin nüchtern	0,0637	
	1 Stde. später	0,1097	In 5 Stdn. 2,865 g Zucker ausgeschieden

Fall 12 mit infantilem Myxödem zeigt nach 120 g Traubenzucker bei niedrigem Nüchternwert des Blutzuckers (0,052 %) kaum einen alimentären Anstieg, während bei Fall 13 (Infantilismus) der normale Wert (0,079 %) auf 0,125 % ansteigt ohne Glykosurie.

Fall 14, in dem namentlich der Erfolg der Thyreoidinmedikation an dem bessernden Einfluß auf die Druckschmerzhaftigkeit der Thyreoidea und die Abnahme des Fettpolsters und der Lymphocytose eklatant war, muß als Hypothyreoidismus angesehen werden. Das Kleinerwerden der Hoden und das völlige Verschwinden der Libido sexualis und Potentia coeundi läßt noch an die Möglichkeit einer Mitbeteiligung des Generationsapparates denken. Der Kranke reagierte auf Adrenalin mit einer leichten Hyperglykämie und Glykosurie, während der normale nüchterne Blutzuckergehalt alimentär nicht zu steigern war.

1) Genauere klinische Beschreibung des Falles durch Bittorf, Berl. klin. Wochenschr. 1913.

Die Durchuntersuchung reiner Fälle von Myxödem, bei denen im allgemeinen Steigerung der Toleranz gefunden sein soll, beschäftigt uns noch.

II. Fälle von Affektionen der Hypophyse.

a) Akromegalie.

Fall 1. L. I., 36 Jahre, Aufnahme 15. VIII. 1911.

Seit 15 Jahren auffallendes Wachstum der Hände und Füße, seit 6 Jahren des Kopfes und der Nase. Seit 1/2 Jahre leichte Sehstörungen. Hyperaziditätsbeschwerden seit 6 Jahren. Keine Störung der Geschlechtstätigkeit. Lues strikte negiert.

Befund: Typische Akromegalie der Hände, Füße, Zunge und Kiefer. Keine Schilddrüsenvergrößerung, keine Fettsucht. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Beiderseits parazentrale relative Skotome temporalseitig für Grün und Rot. Druck hinten unten auf das Chiasma angenommen. Sella turcica röntgenologisch vergrößert. Blutdruck 86—90 Hg. Organbefund sonst ohne Besonderheiten. Magenbefund: Hyperazidität. Obstipation. Keine Polyurie.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

		Blutzucker in %	Harnzucker
15. VIII. 11.	Nach gemischter Nahrung	0,0765	negativ
17. VIII. 11.	Nach 100 g Traubenzucker		
	nüchtern	0,0660	
	1 Stde. später	0,0671	negativ
	3 Stdn. später	0,0503	
18. VIII. 11.	Nach 150 g Traubenzucker	—	negativ
20. VIII. 11.	Nach 200 g Traubenzucker		
	nüchtern	0,0665	negativ
	1 Stde. später	0,1041	negativ
	3 Stdn. später	0,0879	Spuren in einer Harnportion, polarimetrisch nicht meßbar.
21. VIII. 11.	Nach 500 g Traubenzucker nüchtern in 3 Stdn. zu 2 Portionen à 300 und 200 g (keine Durchfälle)	—	Während 7 Stdn. in drei Portionen Harn minimaler »Trommer«. Polarimetr. nicht meßbar.

Fall 2. R. F., 38 Jahre, Aufnahme Dezember 1911.

Luetische Infektion wahrscheinlich vor 16 Jahren, seit 12 Jahren auffallendes Wachstum von Füßen und Händen, seit 3 Jahren der Zunge und Nase. Seit 1 Jahr Abnahme der Sehkraft. Keine Störung der Geschlechtstätigkeit.

Befund: Keine Fettsucht. Akromegalische Füße, Unterschenkel, Hände, Nase, Zunge, Knie. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Pupillen: rechte größer als linke. Nur die rechte ist auf Lichteinfall starr. Einfache Opticusatrophie (Reste von Rotfärbung an der nasalen Hälfte). Gesichtsfeld: Angedeutete binasale Hemianopsie; links starke Beschränkung für alle Farben; rechts für Weiß gering eingeengt, für alle Farben dagegen eine reine nasale Hemianopsie. Leichter Strab. div. non paralyticus. Keine Schilddrüsenvergrößerung. Blutbefund: Leukocyten: 6400, 34% Lymphocyten, 6% Eosinophile. Keine Polyurie. Wassermannsche Reaktion im Blut: positiv. Röntgenphotographie der Schädelbasis ergab Vergrößerung der Sella turcica und Arrosion der Processus clinodei post. Organe und Nervensystem ohne Besonderheiten. Blutdruck 110 mm Hg. Keine abnormen Bestandteile der Lumbalflüssigkeit.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

		Blutzucker in %	Harnzucker
5. III. 12.	Nach 100 g Traubenzucker		
	nüchtern	0,0779	negativ
	1 Stde. später.	0,1993	Spuren, polarimetr. nicht meßbar.
6. III. 12.	Nach Injektion von 0,001 g		
	Adrenalin nüchtern. . .	0,0465	negativ
	1 Stde. später	0,0833	negativ

b) Dystrophia adiposo-genitalis.

Fall 3. K. H., 25 Jahre (Univ.-Augenklinik)[1].

Schlechtes Wachstum aufgefallen.

Befund: Zwergwuchs. Fettsucht (75 kg bei 1,25 m Größe). Beiderseits Opticusatrophie. Fast totale Farbenamblyopie beiderseits bis auf Reste innen unten. Nicht menstruiert. Aplasie der inneren Genitalien. Imbezillität. Starke Ausweitung der Sella turcica im Röntgenbild.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

		Blutzucker in %	Harnzucker
12. XI. 12.	Nach 100 g Traubenzucker		
	nüchtern	0,0755	negativ
	1 Stde. später	0,1286	negativ

1) An dieser Stelle erlauben wir uns, Herrn Geheimrat Uhthoff und Herrn Professor Lenz für die Liebenswürdigkeit zu danken, mit der sie uns zahlreiche Fälle von Hypophysenerkrankungen zur Untersuchung überwiesen.

Fall 4. L. W., $16^3/_4$ Jahre, Aufnahme Januar 1912.

Vor 2 Jahren wegen anämischer Beschwerden behandelt. Vor 4 Monaten Abnahme der Sehkraft, Kopfschmerz, Schwindelanfälle.

Befund: Fettleibigkeit (55 kg), infantiler Habitus. Fehlen der Scham- und Achselhaare und drüsiger Mammae. Infantiler Uterus. Nicht menstruiert. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Doppelseitige Stauungspapille, geringe konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes. Schilddrüse nicht verkleinert fühlbar. Lumbalpunktion: Druck 250 bzw. 550 mm Wasser im Liegen. Nonne negativ. Stark vergrößerte Sella turcica und Arrosion der Processus clinoid. post. im Röntgenbild. Leukocyten: 7200—13000. Lymphocyten 21—26%. Eosinophile 5%. Leichte Polyurie.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
8. II. 12. Nach 100 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0727	
1 Stde. später	0,1003	negativ
3 Stdn. später	0,0541	
24. II. 12. Nach 0,001 g Adrenalin		
nüchtern.	0,0748	
$^3/_4$ Stde. später.	0,116	Geringe Glykosurie
5. III. 12. Nach 0,001 g Adrenalin		
nüchtern.	0,0731	
1 Stde. später	0,1039	In 4 Stdn. geringe Glykosurie (2,25 g)
20. X. 13. Nach 120 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0677	negativ
1 Stde. später	0,064	negativ

Fall 5. G. M., 6 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Vor 2 Jahren Erblindung auf dem linken Auge.

Befund: Kräftiges Kind, 22 kg Gewicht. Haut stark verdickt und fettreich. Gynäkologisch normal. Augenbefund: Rechts Hemianopsie; links Amaurose. Rechtes inneres Gesichtsfeld erhalten. Blutbefund: Lymphocytose von 39,3%, große Mononukleäre 12,6%, Eosinophile 4%. Sella turcica röntgenologisch ungewöhnlich weit. Endonasale Operation. Meningitis. Exitus. Obduktionsbefund: Adenokystom der Hypophyse.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
24. XI. 12. Nüchterner Blutzuckerwert.	0,0497	Keine Glykosurie

Fall 6. H. Sch., 17 Jahre (Patientin von Herrn Professor Dr. L. Mann).

Seit 1 Jahr heftige Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit, Haarausfall, Ohnmachten, zunehmender Fettansatz; Menses seltener und spärlicher.

Befund: Reichliches Fettpolster, gedunsenes Gesicht, starker Haarschwund auf Kopf und in den Achselhöhlen. Schilddrüse nicht palpabel. Röntgenbild der Sella turcica normal. Augenbefund (Kgl. Univ.-Augenklinik): Bds. ganz leichte temporale Einengung. Nervensystem sonst ohne Besonderheiten. Blutbild: 16 % Lymphocyten, 10 % Eosinophile.

Prüfung der atimentären Hyperklykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
Dez. 1913. Nach 135 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0382	negativ
1 Stde. später	0,0850	negativ

c) Fälle von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Symptome.

Fall 7, H. B., 40 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 10 Jahren Sehstörungen. Seit 1 Jahre Verschlechterung der Sehkraft links.

Befund: Keine dystrophischen Störungen, keine Fettleibigkeit. Potenz erhalten. Keine Polyurie. Sella turcica röntgenologisch stark erweitert.

Augenbefund: Beiderseits einfache Atrophie. Bitempor. Hemianopsie. Blutbefund: 7200 Leukocyten, 35 % Lymphocyten, Eosinophile 6,3 %, Mastzellen 2 %. Operationsbefund 13. Juli 1913: Cystischer Tumor. Ungebessert entlassen.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
13. IX. 11. Nach 100 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0499	negativ
1 Stde. später	0,0483	negativ

Fall 8, M. G., 28 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 2 Jahren links Sehstörung, seit 1/2 Jahre auch rechts.

Befund: Keine trophischen Störungen. Keine Hautverdickung. Keine Fettsucht. Blutbefund: Leukocyten 10200, Lymphocyten 25,5 %,

Eosinophile 3,6 %. Keine Polyurie. Sella turcica: röntgenologisch stark erweitert. Augenbefund: Papillen atrophisch. Links totale Amaurose, rechts fast totale Amaurose.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
14. IX. 12. Nach 100 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0554	negativ
nach 1 Stde.	0,0618	negativ

Fall 9, B. W., 26 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 3 Jahren Kopfschmerzen, seit 7 Wochen unter Zunahme der Kopfschmerzen Abnahme der Sehkraft des linken Auges.

Befund: Keine trophischen Störungen. Blutbefund: Lymphocytose[1]) von 38 %. Eosinophile 4 %. Übergangsformen 9 %. Sella turcica außerordentlich erweitert. Augenbefund: Rechts temporale, links temporale, zum Teil auch nasale Hemianopsie. Wassermannsche Reaktion: negativ. Lumbalpunktion: Druck stark erhöht. Nonne negativ. Eiweißgehalt aufs Doppelte vermehrt. Keine Zellvermehrung. Lumbalflüssigkeit sieht zitronengelb aus.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
7. XI. 13. Nüchtern, Zufuhr von 200 g Traubenzucker	—	negativ
9. XI. 13. 8,45 Uhr 200 g Traubenzucker nüchtern	0,0561	negativ
nach 1 Stde.	0,0655	negativ in 2 stündl. Portionen innerhalb 24 Stdn.
9,45 Uhr noch nüchtern weitere 100 g Traubenzucker	—	
24. XI. 13. 8,30 Uhr nüchtern, 175 g Traubenzucker	—	negativ in 2 stündl. Portionen in 24 Stdn.
9,45 Uhr noch nüchtern 85 g Traubenzucker	—	

Die beiden Fälle von Akromegalie weichen in bezug auf das Verhalten der Kohlehydratstoffwechselstörung bei alimentärer Prüfung wesentlich voneinander ab.

1) Die Lymphocytose ist also auch für reine Hypophysentumoren ohne trophische Störungen charakteristisch.

Fall 1 zeigt nach 15jährigem Bestehen der Krankheit nüchtern und bei gemischter Kost weder Hyperglykämie noch Glykosurie. Weder tritt nach 100 g Traubenzucker Hyperglykämie und Glykosurie, noch nach 150 g Traubenzucker Glykosurie auf. Erst 200 g Traubenzucker lassen bei nur geringem, eben den physiologischen Blutzuckerspiegel erreichenden Anstieg (0,104 %) des Blutzuckers Zuckerspuren in den Harn übertreten; selbst 500 g Traubenzucker werden mit nur geringfügiger Glykosurie ertragen. Fraglos liegt also in diesem Falle eine erhebliche Toleranzsteigerung vor, wie sie ja auch bereits von Schlesinger[1]) und Borchardt[2]) an je einem Falle von Akromegalie beschrieben worden ist. Der Kranke Borchardts war 5 Jahre lang diabetisch, vertrug aber nachher 150 g Traubenzucker ohne Glykosurie. Auch Cushing macht auf das Vorkommen solcher Fälle aufmerksam.

Im Gegensatz zu Fall 1 zeigt Fall 2 nach 12jähriger Krankheitsdauer mit seiner typischen alimentär-hyperglykämischen Reaktion (0,1993 % auf 100 g Traubenzucker) und geringfügiger Glykosurie das Bild der Kohlehydratstoffwechselstörung, wie Borchardt sie in 8 Fällen in Form der alimentären Glykosurie und in 63 von 176 Fällen in Form des echten Diabetes zusammenstellen konnte. Auch Schumm und Hegler[3]) erwähnen neben einem Fall von Akromegalie mit normalen Blutzuckerwerten einen solchen mit alimentärer Hyperglykämie ohne Glykosurie, und neuerdings berichtet Fink[4]) über einen Fall von Akromegalie mit echtem Diabetes. Falta[5]) führt acht Fälle auf, von denen fünf deutlich, einer nur vorübergehend schwach positive alimentäre Glykosurie zeigten.

Adrenalin, das Falta in zwei von ihm geprüften Fällen von Akromegalie und das auch Aschner[6]) bei hypophysopriven Tieren unwirksam fand, steigerte in unserem Fall 2 wenigstens relativ den an sich niedrigen Blutzuckerwert ohne Auftreten von Glykosurie.

Unsere beiden Fälle 3 und 4 von Dystrophia adiposo-genitalis zeigen normale Blutzuckerwerte, normale alimentäre Reaktion und normale Reaktion auf Adrenalin. Wir befinden uns mit diesem Befund in Übereinstimmung mit Bernstein[7]), der bei zwei Fällen

1) Wiener klin. Rundschau 1908.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66.
3) a. a. O.
4) Diss. Berlin 1913.
5) Erkrankungen der Blutdrüsen 1913, S. 215.
6) Pflügers Archiv Bd. 146, 1912.
7) Siehe Falta.

Faltas die Blutzuckerwerte von 0,0826 bzw. 0,081 % fand, und Schumm und Hegler[1]) (Fall 1). Im Gegensatz dazu stellte Cushing einen abnorm niedrigen Blutzuckergehalt in einigen Fällen von Dystrophia fest. Zu diesem Befunde stimmt unser Fall 5 (0,0497 %), bei dem wegen der Schwierigkeit der Blutentnahme die Prüfung der alimentären Blutzuckersteigerung nicht durchführbar war. Auch Fall 6, in dem wir ohne Zweifel einen Hypophysentumor im Beginn vor uns haben, zeigt eine auffallende Hypoglykämie, die sich nach 135 g Traubenzucker nur zum normalen Blutzuckerspiegel hebt.

In den drei Fällen von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Störungen finden wir Hypoglykämie mit fehlendem (Fall 7) bzw. ganz geringem (Fall 8 und 9) alimentären Anstieg des Blutzuckers und fehlender Glykosurie. Eine Prüfung der oberen Zuckertoleranzgrenze konnte in den beiden ersten Fällen nicht vorgenommen werden; der Fall 9 zeigte bei dieser Prüfung eine auffallende Toleranzsteigerung, indem 300 g Traubenzucker nüchtern ohne Hyperglykämie und ohne Glykosurie vertragen wurden, ebenfalls 260 g Traubenzucker. Insofern ähnlich wie beim Morbus Addisonii hypoglykämische Werte das Zeichen einer erhöhten Toleranz sein können, darf man auch in unseren zwei ersten Fällen, besonders mit Rücksicht auf das Fehlen des alimentären Anstiegs des Blutzuckers an die Möglichkeit der erhöhten Toleranz denken.

1. Man ist zunächst versucht, die wechselvollen Bilder der Störungen des Zuckerstoffwechsels mit Hilfe der neueren experimentellen Ergebnisse von Goetsch, Cushing und Jacobson[2]) und Aschner[3]) über den Einfluß partieller Ausschaltung einzelner Hypophysenabschnitte zu erklären.

Ihre Ergebnisse zeigen einmal, daß der Ausfall der Pars intermedia der Drüse nach passagerer Glykosurie zur Steigerung der Kohlehydrattoleranz führt. Nach Cushing und seinen Mitarbeitern entfaltet ferner der Extrakt aus Hinterlappen und Pars intermedia beim Tier eine glykosurische Wirkung, und es gelingt, die durch Hinterlappenexstirpation (bzw. die damit verbundene partielle Intermediazerstörung) erzeugte erhöhte Assimilationsgrenze für Traubenzucker durch Injektion dieses Extraktes herunterzudrücken. Falta und Pristley[4]) haben freilich die glykosurische Wirkung des Extraktes nicht bestätigen können.

---

1) a. a. O.
2) Bull. of John Hopkins Hospital 22, Nr. 243, June 1911.
3) Pflügers Archiv Bd. 146, 1912.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47.

Die partielle Entfernung des Vorderlappens verursacht nach Cushings Untersuchungen keine nachteiligen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel. Bei den negativen Ergebnissen in bezug auf die glykosurische Wirkung des Vorderlappenextraktes läßt Falta[1]) trotzdem die Hypothese zu, daß man aus von ihm beobachteten Senkungen des Blutzuckers irgendeinen Einfluß des Vorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel annehmen dürfe.

Es steht danach immerhin weder die glykosuriesteigernde, noch toleranzerhöhende Wirkung der Vorderlappenextrakte über allem Zweifel fest.

Alle vorübergehenden Glykosurien, wie sie unmittelbar nach operativen Eingriffen beobachtet werden, scheinen wesentlich durch die Reizung des Infundibularteils der Drüse bedingt zu sein.

2. Wegen der Nähe der basalen Hirnteile ist nun natürlich bei allen Hypophysenaffektionen an die Möglichkeit der sekundären Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Druckwirkung der Hypophysengeschwülste auf das Cerebrum zur Diskussion gestellt. Zur experimentellen Begründung dieser bereits von Rath[2]) und Loeb[3]) für die Akromegalie angenommenen Möglichkeit führt Aschner[4]) an, daß ihm die Feststellung eines Zuckerzentrums in der Regio hypothalamica gelungen sei, deren Reizung eine der Piqûre ähnliche Wirkung habe.

3. Weiter ist bei dem unleugbaren Zusammenhang zwischen den inneren Funktionen der verschiedenen Blutdrüsen wohl zu überlegen, ob die Kohlehydratstoffwechselstörungen bei den Hypophysenerkrankungen weder durch die pathologische Funktion der Drüse selbst, noch durch Druckwirkung auf naheliegende Gehirnzentren, sondern indirekt durch fördernde bzw. hemmende Wirkungen auf solche Blutdrüsen zustande kommen können, die anerkannt dem Kohlehydratstoffwechsel vorstehen (Pankreas), bzw. nahe Beziehungen dazu haben (Thyreoidea). Ohne experimentelle Stütze hat Lorand[5]) die thyreogene Natur des hypophysären Diabetes für wahrscheinlich gehalten.

Was zunächst die Akromegalie angeht, die allgemein als Folge der Hyperfunktion des glandulären Abschnittes der Hypophyse angesehen wird, so haben wir übereinstimmend mit den früheren

1) Erkrankungen der Blutdrüsen 1913, S. 224.

2) Graefes Archiv Bd. 34, 81.

3) Zentralbl. f. innere Med. 1898, S. 893.

4) a. a. O.

5) Compt. rend. soc. biol. Nr. 56, S. 554.

Untersuchungen an unseren beiden Fällen die Illustration dafür, daß bei der Akromegalie eine Kohlehydratstoffwechselstörung sowohl im Sinne einer Toleranzerhöhung, wie einer Toleranzverminderung vorkommt. Im Lichte der Cushingschen Ergebnisse würde die Toleranzsteigerung bei dieser Erkrankung nur durch Druckwirkung des Vorderlappentumors auf die Pars intermedia erklärbar. Weniger gestützt scheint uns die Annahme, daß die Hyperfunktion des Vorderlappens allein für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen ist. Zu erwähnen wäre noch die Möglichkeit der pankreatogenen Natur der Toleranzerhöhung, wofür der Befund von Lannois und Roy[1]), die in einem Falle von Akromegalie eine erhebliche Hyperplasie des Pankreas fanden, spricht. Soweit bei der Akromegalie nun die entgegengesetzten Störungen in Form von Hyperglykämie, Glykosurie und echtem Diabetes vorliegen, kann der Störungsmechanismus auf die verschiedenste Art erklärt werden. Transitorische Glykosurien, wie sie gelegentlich der Toleranzsteigerung vorangehen, ließen sich vielleicht mit Cushing auf Reizung des Infundibularteiles der Drüse oder mit Aschner des basalen Zuckerzentrums beziehen. In gleicher Weise wären ja auch echte Diabetesfälle bei Akromegalie erklärbar, für die Naunyn und Borchardt[2]) bekanntlich die direkte Beteiligung des glandulären Drüsenabschnittes der Hypophyse verantwortlich gemacht haben. Wenn überhaupt dem Vorderlappen eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel zufällt, so scheint sie uns mehr im Sinne einer Toleranzerhöhung zu liegen. Auch sind Borchardts experimentelle Stützen nicht mehr überzeugend. Vielmehr ist uns wahrscheinlicher, daß der Schwerpunkt der Störung in der sekundären Beteiligung des Pankreas liegt. Für diese Auffassung sprechen die Befunde v. Hansemanns[3]) und von Dallemagne[4]), die in der Tat die pankreatogene Natur eines akromegalischen Diabetesfalles dadurch wahrscheinlich machen konnten, daß sie histologisch in einem solchen Falle Atrophie des Pankreas fanden. Hier wie beim Morbus Basedowii scheint die konsequente pathologisch-anatomische Untersuchung des Pankreas wünschenswert.

Von unseren vier Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis zeigen zwei einen niedrigen Blutzuckergehalt, die beiden anderen

1) Arch. génér. de méd. 1903.

2) a. a. O.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 417.

4) Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathol. Bd. 7, 589.

normalen. Auch für dieses wechselvolle Verhalten konnten wir aus der Literatur Analoga beibringen.

In auffallender Übereinstimmung zeigen hingegen alle drei untersuchten Fälle von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Symptome einen niedrigen Blutzuckergehalt ohne nennenswerten alimentären Anstieg. Nachdem wir im Falle 9 den Nachweis einer erheblichen Toleranzsteigerung (300 g Traubenzucker) erbracht haben, dürfen wir wohl die Hypoglykämie in den Fällen 7 und 8 in gleichem Sinne deuten.

Es ist vorläufig nicht möglich, für die Toleranzsteigerung bei Dystrophia adiposo-genitalis und Hypophysentumoren ohne trophische Störungen andere Gründe anzuführen wie bei der Akromegalie.

Wenn wir resümieren, so herrscht in unseren Fällen bei den verschiedensten Affektionen der Hypophyse der Befund der **Hypoglykämie** und der **Kohlehydrattoleranzsteigerung** vor. Diese Feststellung beansprucht also klinisch-diagnostisch einen gewissen Wert, vor allem bei Hypophysentumoren ohne trophische Anomalien. Jedoch ist die prinzipielle schematische Gegenüberstellung des Verhaltens des Kohlehydratstoffwechsels bei Akromegalie einerseits, Dystrophia adiposo-genitalis und Hypophysentumoren ohne trophische Störungen andererseits mit Rücksicht auf die gelegentlichen Abweichungen nicht angängig.

Bei der Abwägung der Gründe für das differente Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels, namentlich im Vergleich mit den experimentellen Tatsachen, stößt man auf ein Heer von Hypothesen, die nur gestützt werden können durch weitere modifizierte experimentelle Untersuchungen sowie durch minutiöse Durcharbeitung der klinischen Beobachtung und etwaiger pathologisch-anatomischer Befunde an einzelnen Abschnitten der Hypophyse und der übrigen Blutdrüsen (besonders Pankreas).

III. Fälle von Morbus Addisonii.

Fall 1, A. M., 53 Jahre, Aufnahme 11. VI. 1913, gestorben 22. VI. 1913.

Seit 30 Jahren mit allmählichen Beschwerden in der rechten Bauchgegend erkrankt. Tumorbildungen im Abdomen, die gelegentlich Verkleinerung erfuhren. Starke Kachexie, Durchfälle.

Befund: Großer rechtseitiger, mit Leber und Niere verwachsener Tumor von stellenweise cystischer Beschaffenheit. — Typische braune

Pigmentation am ganzen Körper und der Schleimhaut des Mundes. Lymphocytose. Starke Nephritis. — Blutdruck 70 mm Hg.

Obduktion: Echinokokkencysten der Leber und des Peritoneums. Amyloide Degeneration beider Nebennieren, der Milz und Niere.

Blutzucker nüchtern: 0,012%.

Fall 2. M. H., 33 Jahre, Aufnahme 16. VII. 1913, gestorben 3. IX. 1913.

Seit 10 Wochen allgemeine Mattigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, zunehmende Braunfärbung der Haut, Durchfälle, Erbrechen.

Befund: Typische Adynamie. Typische Schleimhaut- und allgemeine diffuse Hautpigmentierung. Affectio apicis dextr. et sinistr. Lymphocytose. — Blutdruck 75 mm Hg. —

Obduktion: Totale tuberkulöse Zerstörung der Nebennieren. Geringfügige Lungentuberkulose.

Prüfung alimentärer Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
17. VII. 13. Nüchtern	0,039	
24. VII. 12. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,068	negativ
Nach 1 Stde.	0,080	negativ
30. VII. 13. Nach 0,001 Adrenalin nüchtern	0,0293	
Nach 1/2 Stde.	0,112	negativ

Fall 3. T. S., 38 Jahre, Aufnahme 15. VII. 13.

Seit einem Jahre Dunkelbraunfärbung der Haut. Seit 2 Wochen sollen Skrotum und Halshaut sich tiefbraun verfärbt haben. Starke Muskelschwäche.

Befund: Schleimhäute wenig, Haut stark pigmentiert. Narbenpigmentierung. Blutdruck 110 mm Hg. Lymphocytose.

Prüfung alimentärer Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
16. VII. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,054	negativ
1 Stde. später	0,126	negativ

Fall 4. Ambulant untersuchter Fall.

	Blutzucker in %	Harnzucker
28. X. 12. Blutzucker bei gemischter Diät im Mittel	0,0589	negativ

Fall 5. R. P., 41 Jahre. (Univ.-Augenklinik).

Seit 15 Jahren lungenkrank. Seit 1 Jahre Dunklerwerden der Körperhaut aufgefallen. Seit 1/2 Jahre starke Muskelschwäche. Im Anschluß an eine Hornhautverletzung nahm die Braunfärbung der Haut noch zu.

Befund: Tbc. pulm. II. mit Pleuritis sicca sinistr. Starke tiefbraune Pigmentierung der Haut, sowie tiefbraune Flecken der Mundschleimhaut und der Zunge. Adynamie. Blutdruck 65 mm Hg. Blutbefund: Lymphocytose. Urin: starke Indikanurie. Leucoma corneae tbc. Iritis. Synechiae posteriores.

Obduktionsbefund am 24. X. 13.: Rechte Nebenniere total, linke größtenteils verkäst. Lungentuberkulose.

Untersuchung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

		Blutzucker in %	Harnzucker
6. IX. 13.	Nüchtern	0,046	negativ
22. X. 13.	Nach 80 g Traubenzucker nüchtern	0,025	
	1 Stde. später	0,1583	Nach 3 Stdn. feinste Spuren Zucker

Bei drei durch den Obduktionsbefund absolut sichergestellten Erkrankungen von Morbus Addisonii finden wir in Fall 1 und 5 außerordentlich erhebliche Erniedrigung des nüchternen Blutzuckerwertes (0,012 %, bzw. 0,025 %). Im Falle 2 war an 2 Tagen der Nüchternwert mit 0,03 %, bzw. 0,029 ebenfalls außerordentlich niedrig. Bei der Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie dagegen fand sich ein nur wenig unter der Norm liegender nüchterner Wert (0,068 %) und ein geringer alimentärer Anstieg auf 0,08 %. Auch im Falle 3, der klinisch die Erscheinungen des Morbus Addisonii darbot, ist der nüchterne Blutzuckergehalt mit 0,054 % etwas unter der Norm, doch folgt darauf eine Steigerung auf den normalen alimentären Wert. Desgleichen ist der Fall 4 mit seinem etwas unter der Norm stehenden Blutzuckergehalt bei gemischter Diät etwas hypoglykämisch.

Porges[1]) hat nach Beobachtungen an drei Fällen die Hypoglykämie als einen für die Addisonsche Krankheit charakteristischen Befund hingestellt. Auch die in seinem Auftrage vorgenommenen Untersuchungen Bernsteins[2]) bestätigen den Porgesschen Befund

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 69.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40.

an vier weiteren Fällen; aus diesen und den Porgesschen Fällen rechnet Bernstein einen Durchschnittswert des Blutzuckers von 0,067 % heraus.

Wir haben nach unseren Erfahrungen an fünf Fällen im allgemeinen den Befund eines niedrigen Blutzuckergehaltes bestätigen können, wollen jedoch darauf hinweisen, daß ein Blutzuckergehalt von 0,0589 %, wie er nach unserer mit der Moeckel-Frankschen Methode übereinstimmenden Methode der Blutzuckerbestimmung gewonnen war, auch bei zahlreichen gesunden Menschen gefunden werden kann. Auch Mautners[1]) Fall zeigt normalen Blutzuckerwert und bereits bei 120 g Traubenzucker geringe Glykosurie, Rolly und Oppermann finden von zwei Fällen einen normal (0,079 %) und einen etwas erniedrigt (0,059 %). Ferner möchten wir beanstanden, daß Bernstein den Fall von Schirokauer[2]), der im Mittel nach der Moeckel-Frankschen Methode 0,071 % aufwies, sowie seinen eigenen Fall Nr. 2 mit 0,084 % in eine Durchschnittsrechnung einbezieht. Denn fraglos hat sich doch in diesen Fällen der Blutzucker ebenfalls normal verhalten. Auffallend ist auch, daß in unserem Fall 5 der niedrige Blutzuckerwert alimentär bis zu einer Höhe anstieg (0,1583 %), die zu Glykosurie führte. Ob der im allgemeinen niedrige Blutzuckergehalt beim Morbus Addisonii entsprechend der Porgesschen Auffassung dem Ausfall der Nebennierenfunktion zuzuschreiben ist oder, wie Frank und Isaak[3]) annehmen möchten, auch das kachektische Moment beim Addison eine Rolle spielt, lassen wir dahingestellt. Wir möchten nur hervorheben, daß in unserem Falle 1, wo sich zu der Nebennierenkachexie noch die schweren, durch das Vorliegen von Peritonealechinokokken bedingten Allgemeinerscheinungen hinzugesellten, der Blutzucker ganz besonders niedrig war und sich unser Fall 5 einen Tag ante exitum befand. Die Reaktion unseres Falles 2 auf Adrenalin ist von Interesse gegenüber den Resultaten von Pollack[4]), der nach 2 mg Adrenalin bei Morbus Addisonii keine Glykosurie fand, sowie den Ergebnissen von Eppinger, Falta und Rudinger[5]), die ebenfalls ein Ausbleiben der Glykosurie nach Adrenalin bei erhöhter Traubenzuckertoleranz konstatieren. Eine Glykosurie haben wir zwar nach 0,001 Adrenalin subkutan nicht feststellen können, wohl aber kam es zu einem regelrecht hyperglykämischen Anstieg.

1) Wiener klin. Wochenschr. 25, 1912, S. 858.
2) Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 33, 1911.
3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909, Bd. VII.
4) Wiener med. Wochenschr. 1910.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66/67.

IV. Fälle von Pankreaserkrankungen.

Zum Schluße fügen wir einige Fälle von Pankreaserkrankungen an, bei denen grob anatomische Störungen teils autoptisch festgestellt worden sind, teils nach dem klinischen Bilde vorausgesetzt werden mußten.

Fall 1. E. H., 48 Jahre, Aufnahme 18. I. 1913.

Diagnose: Chronisch indurative Pankreatitis, vielleicht auf Basis von Lithiasis pancreatis, Lebercirrhose.

Befund: Durchfälle (8—10 täglich). Typische Fettstühle. Kreatorrhöe. Mattigkeit, Gewichtsabnahme. Trypsin im »Boldyreff« und Stuhl negativ. Magensekretion normal. Vergrößerte Leber. Leukocyten 7600, Lymphocyten 46 %, Eosinophilie 1 %. Harn frei von Zucker. Wassermann negativ.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
Nach 100 g Traubenzucker nüchtern .	0,0489	negativ
1 Std. später	0,105	negativ

Fall 2. M. L., 51 Jahre. Aufnahme 25. VI. 1912.

Diagnose: Pankreasinsuffizienz infolge Pankreascirrhose.

Seit 3 Jahren mit Kräfteverlust und Gewichtsabnahme schwer erkrankt. In letzterer Zeit stärkerer Durst. Lues negiert.

Befund: Leichte Arteriosklerose. Geringe Lebervergrößerung. Kreatorrhöe und Steatorrhöe. Trypsin im Stuhl wiederholt negativ. Urin zuckerfrei.

	Blutzucker in %	Harnzucker
Nüchtern 100 g Traubenzucker		Nach $1^1/_2$ Stdn. Zucker im Harn positiv (0,133 %) = 0,15 g

Fall 3. L. L., 32 Jahre, Aufnahme 18. XI. 13.

Diagnose: Pankreascyste. Lithiasis pancreatis.

Seit September 1906 öfters Schmerzanfälle in der Magengegend mit Erbrechen ohne Gelbsucht. 1908. Häufung der Anfälle. Nach vorüber-

gehender Besserung heftige Anfälle im Oktober 1913. Bei der klinischen Untersuchung fand man eine kleine, ungenau abgrenzbare Resistenz in der Mittellinie vier Querfinger oberhalb des Nabels. Konkremente wurden nicht im Stuhl gefunden. Anfang November 1913 plötzlich unter Schmerzen Bildung einer in der Größe veränderlichen umfangreichen Geschwulst in der Magengegend.

Befund: Kindskopfgroßer, nicht deutlich fluktierender, nach unten bis zum Nabel reichender, oben undeutlich von der Leber abgrenzbarer Tumor, der im Röntgenbild sich scharf abhebt und den Magen nach links gedrängt hat.

Im Stuhl: Kein Fett, keine Konkremente, Trypsin negativ bzw. schwach positiv. Blut: Lymphocytose von 56%. Keine Leukocytenvermehrung. Magenbefund: Mikroskopisch und chemisch normal. Im Ölprobefrühstück kein Trypsin. Während der Beobachtung schwankt unter Intermittieren der Schmerzen die Tumorgröße erheblich. Urin: Saccharum negativ. Kein Fieber.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
19. XI. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern . .	0,063	negativ
1 Stunde später. . . .	0,196	nach 2 Stdn. negativ, nach 4 Stdn. positiv, nach 6 Stdn. negativ
25. XI. 13. Nach 100 g Traubenzucker	—	Nach 2 Stdn. bereits deutl. Glykosurie

Operation: Cystischer Pankreastumor mit $1\frac{1}{2}$ l gelblicher seröser Flüssigkeit, in der Trypsin, Diastase und Steapsin nachgewiesen werden konnten.

14 Tage post op.: Blutzucker nüchtern 0,07%, nach 100 g Traubenzucker 0,117% (nach einer Stunde). Keine alimentäre Glykosurie.

Fall 4. E. Q., 59 Jahre, Aufnahme 24. X. 1913.

Diagnose: Pankreasnekrose, subphrenischer Abszeß links. Pleuritis exsudativa sinistra.

Seit August 1913 Leibschneiden, später häufiges Aufstoßen, Erbrechen, Schmerzen in der Magengegend.

Befund: Starke exspiratorische Dyspnoe, Aufstoßen, Pleuritis exsudativa sinistra. Stark aufgetriebenes Abdomen, erhebliche Druckschmerzhaftigkeit in der Magengegend und in der Gegend des linken Colon transversum. Überall Tympanie, keine Dämpfung. Im Röntgenbild Hochstand des linken Zwerchfells. Trypsin im Mageninhalt und Stuhl zuerst spärlich, nachher negativ. Leukocyten 16000. Leichtes Fieber. Harn zuckerfrei.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie.

	Blutzucker in %	Harnzucker
Nüchtern 100 g Traubenzucker		6 Stdn. später 0,63%, 8 Stdn. später 0,4%, im ganzen etwa 1 g Zucker in 24 Stdn.

28. X. 1913. Operation: Eröffnung eines großen, subphrenischen Abszesses. Einige Stunden später Exitus.

Obduktion: Nekrose des Korpus und der Cauda des Pankreas mit sekundärem, subphrenischem Abszeß und linkseitigem Pleuraexsudate.

Fall 5. G. J., J., 22 Jahre, Aufnahme 10. VII. 1911. Exitus: 10. VIII. 1911.

Diagnose: Diabetes mellitus, Tuberculosis pulmonum. Marasmus.

Befund: Fettstühle. Starke Abmagerung. Bei gemischter Diat bis 6% Zucker (etwa 210 g pro die). Bei strenger Diät und 50 g Brot zuckerfrei. Keine Acidosis.

	Blutzucker in %	Harnzucker
Blutzucker nüchtern.	0,534 nach gemischter Diät	

Obduktionsbefund: Hochgradigste Atrophie des Pankreas (kaum bleistiftdick). Zahlreiche Steine im Ductus. Tuberkulosis pulmonum. Braune Atrophie von Herz, Leber, Nieren.

Die Fälle 1 und 2 stellen chronisch indurative Prozesse am Pankreas dar, die zu erheblichen Störungen der äußeren Sekretion der Drüse geführt haben.

Während die innere Sekretion im Falle 1 sich nach dem Ausfall der Blutzucker- und Harnzuckeruntersuchung als ungeschädigt erweist, zeigt Fall 2 Fehlen der spontanen, aber Vorhandensein von alimentärer Glykosurie.

Das Fehlen des Parallelismus zwischen äußerer und innerer Sekretion bei destruierenden Prozessen des Pankreas ist der klinischen Erfahrung hinlänglich bekannt. Wir sehen Fälle von relativ ausge-

dehnter Zerstörung des Organes oft ohne Zeichen spontaner Glykosurie, bzw. Diabetes verlaufen. Dagegen kann eine so ausgedehnte und hochgradige Veränderung der Drüse, wie sie der autoptische Befund von Fall 5 zeigte, zu echtem Pankreasdiabetes führen.

Die Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie deckt doch in manchen Fällen bei Fehlen von spontaner Glykosurie den pankreatogenen Ursprung eines Leidens auf. Gerade in unserem Fall 4 (Pankreasnekrose), wo das Krankheitsbild von peritonitischen und Zeichen eines subphrenischen Abszesses beherrscht war, kam die Feststellung der alimentären Glykosurie der Diagnose sehr zu Hilfe. Im Falle 3 (Pankreascyste) konnte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels und damit ein wichtiges diagnostisches Merkmal der Beobachtung leicht entgehen, da einmal erst die nach 4 Stunden entleerte Harnportion Zucker aufwies. Die Hyperglykämie war dagegen außerordentlich eklatant (0,196%) und sofort feststellbar. Bemerkenswerter Weise war die hyperglykämische Reaktion nach der Operation geringer. Alimentäre Glykosurie trat nicht mehr auf.

Ebenso wie beim Morbus Basedowii darf man wohl erwarten, daß sich in Zukunft oft leichtere Störungen der Pankreasfunktion unter Umständen einzig und allein in einer alimentären Hyperglykämie zu erkennen geben. Bei der Verbesserung der Blutzuckermethoden bietet die Beachtung dieses Punktes keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

XII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

15. Über die hämolytische Wirkung von Terpenen.

Vierte Mitteilung über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung[1]).

Von

Nobukichi Ishizaka.

Mit 1 Figur.

Einleitung.

In seiner Arbeit »Zur Pharmakologie der Terpenreihe« war H. Schwalb[2]) zu dem Resultate gekommen, daß die Wirkungsstärke einiger Terpenketone gegenüber einzelligen Organismen (Paramäcien) der Erniedrigung parallel ging, die die Oberflächenspannung des Wassers durch sie erfuhr. Dies Ergebnis war aus dem Grunde interessant, weil bekanntlich J. Traube die Hypothese aufgestellt hat, daß pharmakologische Wirkungen, wie z. B. von Narkoticis, in letzter Linie nur Folgen der an der Grenzfläche wässeriger Lösungen durch die Gifte gesetzten Veränderungen seien. Nach seiner Ausdrucksweise besitzen solche Substanzen, die die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigen, einen geringen »Haftdruck« in der wässrigen Lösung, und der Grad der Giftigkeit soll allgemein diesem Haftdruck umgekehrt proportional sein. Traube setzt seine Hypothese in lebhaften Gegensatz zu der älteren »Lipoidtheorie«, nach der zunächst die Narkotika, weiter aber auch viele andere wirksame Stoffe, um so

---

1) Dritte Mitteilung: Dieses Archiv **72**, 1913, S. 241.

2) Dieses Archiv **70**, 1912, S. 71.

giftiger sein sollen, je größer für sie der Verteilungskoeffizient zwischen fettartigen Stoffen und Wasser ist. Die Ergebnisse von Schwalb sind im Hinblick auf diesen Streit der Theorien von besonderer Bedeutung, weil ja die untersuchten flüssigen Terpenketone mit Öl in beliebigen Verhältnissen mischbar, also unendlich löslich sind, während ihre Löslichkeit in Wasser minimal ist. So war also a priori nicht zu erwarten, daß Wirkungsunterschiede der Substanzen durch verschiedene Verteilungskoeffizienten bedingt sein könnten.

Die Wichtigkeit der Frage für die allgemeine Theorie der Giftwirkungen ließ es erwünscht erscheinen, den Zusammenhang zwischen Löslichkeit, »Haftdruck« und Wirkungsgrad in der Reihe der Terpene noch an einem größeren Materiale, sowie auch an neuen Versuchsobjekten zu studieren; daß eine Gesetzmäßigkeit, die für die Wirkung auf eine bestimmte Funktion festgestellt ist, nicht ohne weiteres für alle Funktionen anderer Zellarten gilt, geht ebenfalls aus der Arbeit von Schwalb hervor: denn an Froschherzen zeigte sich kein Parallelismus zwischen Wirkung und Oberflächenspannungserniedrigung. Ich wählte ebenfalls eine Wirkung auf einzellige Gebilde, und zwar eine solche, die für quantitative Feststellungen möglichst geeignet war, nämlich die Hämolyse roter Blutkörperchen vom Hammel.

Versuchsmaterial.

Die untersuchten Terpene waren hauptsächlich Ketone, und stammten zum größten Teil aus der chemischen Fabrik Schimmel & Co. in Leipzig-Miltitz, die Proben von Carvon, Dihydrocarvon und Tetrahydrocarvon, Carvotanazeton und Carvenon in liberaler Weise zur Verfügung gestellt hatte. Außerdem benutzte ich l-Menthon und Δ'-Menthenon in Proben, die Herr Geheimrat Wallach von seinem Vorrate freundlichst überlassen hatte, sowie racemischen Kampfer aus der chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering) in Berlin. Von Alkoholen untersuchte ich Borneol, Menthol und Thymol, die in sehr reiner Form von der Firma E. Merck in Darmstadt geliefert waren. Nur wenige Versuche wurden mit den von Schimmel & Co. gelieferten Kohlenwasserstoffen Menthan, Menthen, α-Terpinen und Cymol angestellt.

Für die Zwecke meiner Untersuchung kam es darauf an, mit absolut oder doch mindestens annähernd reinen Substanzen zu arbeiten. Als solche konnten die in meine Hände gelangten Präparate nur zum Teil angesehen werden. Bekanntlich werden Glieder der Terpenreihe fabrikmäßig aus ätherischen Ölen gewonnen, aus denen sie gewöhnlich nur unter Beimengung geringer Mengen fremder Substanzen isoliert werden können. Ferner sind manche Terpene sehr oxydationsfähig

und bilden mit dem Luftsauerstoffe Peroxyde. Solche Verunreinigungen können für sich direkt hämolytisch wirken, oder indirekt nach vorheriger Reaktion mit Blutfarbstoff unter Methämoglobinbildung, und auf diese Weise die Resultate verfälschen. Ich habe mich von der Bedeutung solcher Beimengungen bei dem Vergleich unreiner und sorgfältig gereinigter Präparate mehrfach überzeugen können. Daher habe ich alle Sorgfalt auf die Reinigung der genannten Präparate verwendet. Die festen Stoffe Thymol, Menthol, Borneol, Kampfer konnte ich in der mir gelieferten Form als rein ansehen, doch habe ich Borneol und Kampfer trotzdem nochmals umkristallisiert, wobei sich der Schmelzpunkt als konstant und richtig erwies.

Die Kohlenwasserstoffe wurden zum Zweck der Befreiung von Peroxyden und z. T. auch sonstigen sauerstoffhaltigen Beimengungen über Natrium destilliert. Der Siedepunkt der einzelnen Präparate war danach sehr konstant; er schwankte während der Destillation von Menthan, α-Terpinen und Cymol nicht mehr als um einen Grad, bei Menthen um 2 Grade; er betrug bei Atmosphärendruck für Menthan (165—166°), Menthen (167—169°), Cymol (173—174°) und Terpinen (171—172°).

Bei der Destillation von Menthen fiel es auf, daß es im Gegensatz zu den drei anderen Substanzen mit Natrium sehr reichlich Wasserstoff entwickelte und sich erhitzte, was auf die Gegenwart größerer Mengen von sauerstoffhaltigen Verbindungen schließen ließ.

Die gereinigten Kohlenwasserstoffe waren natürlich auch frei von Peroxyd. Dies ließ sich obendrein (Menthan, Menthen und Cymol) durch Schütteln von Proben der gereinigten Substanzen mit einer verdünnten, schwach schwefelsauren Lösung von Titansulfat nachweisen, die farblos blieb, und zwar bei den drei Substanzen dauernd. Nur bei Terpinen trat nach einigen Minuten eine eben wahrnehmbare Gelbfärbung auf, die die Bildung von Titantrioxyd anzeigte; im Verlaufe von 24 Stunden verstärkte sich die Farbe bis zu einem Maximum. Das Terpinen bildet also an der Luft ziemlich rasch neue Mengen von Peroxyd. Dies ist natürlich bei Verwertung der Versuchsresultate zu berücksichtigen.

Die flüssigen Ketone wurden sämtlich durch fraktionierte Destillation gereinigt, mehrere von ihnen auch durch Überführung in das Semikarbazon und Umkristallisieren dieses Derivates. Daraus wurden die Ketone in gewöhnlicher Weise durch minutenlanges Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure regeneriert, getrocknet und noch mehrmals fraktioniert. Diese sorgfältige Reinigungsprozedur erwies sich als

unumgänglich notwendig bei Carvenon und Carvotanazeton, die offenbar mit viel Kohlenwasserstoff vermengt waren.

Nach einfacher Destillation lösten sich von Carvenon 0,5 g, von Carvotanazeton sogar 0,2 g noch nicht vollständig im Liter, nach Reinigung über das Semicarbazon dagegen mehr als 2,0 und 0,9 g bis zur Sättigung. Die hämolytische Wirkung war bei beiden Präparaten vor der Reinigung viel stärker als nachher, bei Carvotanazeton machte sich außerdem eine beträchtliche methämoglobinbildende Wirkung bemerkbar, die nach der Reinigung fast verschwand.

Die geschilderte Reinigungsmethode wandte ich auch bei Carvon und Tetrahydrocarvon an, die allerdings vor und nach der Reinigung gleiches Verhalten zeigten; daher ersparte ich sie mir bei den übrigen Ketonen, die an Reinheitsgrad nicht hinter den eben genannten zurückstanden; einen guten Anhaltspunkt dafür fand ich in der Wasserlöslichkeit der Substanzen.

Bestimmung der Löslichkeit.

Für die Beurteilung des Versuchsresultates war die Kenntnis einiger wichtiger physikalischen Konstanten der untersuchten Substanzen notwendig. Von diesen war aber nicht einmal die Löslichkeit in Wasser bekannt. Die Feststellung dieser Größe bietet auch deshalb gewisse Schwierigkeiten, weil es sich um flüchtige und nur in kleiner Menge lösliche Stoffe handelt. Daher versagten die üblichen Methoden, und ich war genötigt, ein besonderes Verfahren einzuschlagen: ich bestimmte für jede Substanz die Veränderung einer bestimmten Konstante des Wassers in der gesättigten Lösung und in mehreren Verdünnungen von dieser. Trug ich die Konzentrationen in beliebigem Maß auf der Abszisse eines Koordinatensystems ein, die zugehörigen Abweichungen der Konstanten auf der Ordinate, so erhielt ich mehrere Punkte einer Kurve, die einen regelmäßigen Verlauf zeigte. Wurden nun andererseits einige Lösungen von genau bekanntem Gehalte hergestellt und wiederum die Änderung der gleichen Konstante gemessen, so ließ sich für die entsprechenden Punkte der Kurve die zugehörige Konzentration angeben und damit auch mit ziemlicher Sicherheit die Konzentration für ihren Endpunkt, der die Werte der gesättigten Lösung bestimmte.

Als Vergleichskonstante für die Ermittelung der Löslichkeit wählte ich eine Größe, die als solche schon für meine Versuche besonderes Interesse bot: nämlich die Oberflächenspannung. Sie wird ja schon durch sehr geringe Mengen solcher Substanzen, wie sie die Terpene repräsentieren, relativ stark erniedrigt.

Die Kurven werden durch die Gleichung:

$$\sigma_w - \sigma_l = \alpha c^{\frac{1}{n}}$$

befriedigend wiedergegeben, wo σ_w die Oberflächenspannung des Wassers, σ_l die der Lösung, c die Konzentration der Lösung, α und $\frac{1}{n}$ Konstanten bedeuten[1]).

Zur Messung der Oberflächenspannung bestimmte ich die Zahl der Tropfen eines abgemessenen Volumens mit Hilfe des Stalagmometers von Traube. Das von mir benutzte Exemplar ergab für Wasser und Ringerlösung bei Zimmertemperatur (20—24° C) die Tropfenzahl 56. Übrigens verwendete ich als Lösungsmittel in den meisten Fällen nicht Wasser, sondern Ringerlösung, nachdem ich mich zuvor davon überzeugt hatte, daß die Stalagmometerzahl für beide gleich groß war, ferner für Kampfer, Carvon und Menthon gefunden hatte, daß in ihrem Einfluß auf die Oberflächenspannung und in ihrer Löslichkeit kaum ein Unterschied bestand, je nachdem Wasser oder Ringerlösung benutzt wurde. Zur Herstellung der Lösungen von bekanntem Gehalte wog ich eine Menge von 50—200 mg der betreffenden Substanz in einem Gläschen ab, spülte mit Ringerlösung in einen Meßkolben von 100—250 ccm und füllte bis zur Marke auf. Während der Wägung erfolgte kein Substanzverlust, wie kontrolliert wurde. Geringere Konzentrationen wurden durch einfache Verdünnung bereitet.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die von mir verwandte Methode keine ganz fehlerlosen absoluten Zahlen liefern konnte. Insbesondere war die benutzte Tropfenmethode bei leicht flüchtigen Substanzen nicht unbedenklich, da während des Versuches ein Teil der gelösten Substanz verdampfen kann. Anzeichen dafür habe ich selbst wahrgenommen, insofern als ein bestimmtes Volumen einer gesättigten Lösung bei einer zweiten Messung mehrfach eine geringere Tropfenzahl ergab; allerdings war die Verminderung ganz minimal, betrug z. B. bei Menthon einen halben Tropfen bei einer Gesamtzahl von 78 und einer Differenz gegenüber reinem Wasser von 22 Tropfen.

---

1) Den Konstanten α und $\frac{1}{n}$ würden folgende Werte entsprechen: für Carvon: $\alpha = 0{,}066$, $\frac{1}{n} = 0{,}67$; für Menthenon: $\alpha = 0{,}093$, $\frac{1}{n} = 0{,}55$; für Menthol: $\alpha = 0{,}235$, $\frac{1}{n} = 0{,}41$. Die Oberflächenspannung σ_w des Wassers ist dabei gleich 1 gesetzt, die Konzentration c in Millimol pro Liter ausgedrückt. Vgl. hierzu auch Freundlich, Kapillarchemie 1909, S. 65.

Trotz dieses Bedenkens glaube ich, daß die Bestimmung der Löslichkeit durch die von mir benutzte Methode mindestens zurzeit durch keine andere zu übertreffen sein dürfte. Für den Zweck meiner Untersuchung speziell sind überdies die relativen Werte in dieser Gruppe gleichartiger Substanzen von hinreichendem Werte.

Die Resultate dieser Versuche finden sich in den Tabellen 1—11[1]) übersichtlich zusammengestellt. Für jede Substanz finden sich zwei Reihen von Zahlen, deren obere sich auf Lösungen von bekanntem Gehalt, deren untere sich auf die gesättigte Lösung und ihre Verdünnungen bezieht. Im allgemeinen wurde für jede Substanz nur einmal eine gesättigte und eine Lösung von bekanntem Gehalt hergestellt; beide wurden in bekannten Verhältnissen verdünnt. Wenn zur Kontrolle eine zweite Lösung derselben Art bereitet wurde, fand ich stets völlig übereinstimmende Werte. Wo in den Tabellen die gleiche Konzentration zwei- oder mehrmals angegeben ist, bezieht sich dies auf verschiedene Lösungen. Die Temperatur meiner Versuche schwankte zwischen 20 und 24° C. Die unter der Rubrik »Tropfenzahl« angegebenen Werte sind stets das Mittel aus zwei völlig oder mehreren nah übereinstimmenden Werten.

Unter σ_l findet sich der Koeffizient der Oberflächenspannung der untersuchten Lösung, bezogen auf Wasser gleicher Temperatur. $\sigma_w - \sigma_l$ drückt die Erniedrigung der Oberflächenspannung durch die gelösten Substanzen gegen die des Wassers aus.

In der letzten Kolumne sind die Zahlen für die Löslichkeit der einzelnen Substanz angegeben und zwar in Gramm und Millimol pro Liter.

Die Berechnung erfolgte in der Weise, daß auf der Abszisse der für die gesättigte Lösung und ihre Verdünnungen gezogenen Kurve die Sättigungskonzentration provisorisch gleich 1 gesetzt, darauf die für die Lösungen von bekanntem Gehalte gefundenen Werte $\sigma_w - \sigma_l$ auf der Kurve aufgesucht und auf die entsprechenden Punkte der Abszisse projiziert wurden; aus deren Längenverhältnis auf der Abszisse ergab sich die Konzentration der gesättigten Lösung. Auf diese Weise wurden für diese Werte immer drei Zahlen gewonnen, die in den Tabellen angegeben sind, deren Mittel als definitive Werte für die Sättigungskonzentration angesehen werden konnten.

Von den genannten Substanzen ist die Wasserlöslichkeit meines Wissens nur für Kampfer und Thymol bereits früher untersucht worden. Die Angaben für den Kampfer schwankten bis vor kurzem zwischen 0,77—1,0 g pro Liter; die neueste Untersuchung von H. Leo[2]) ergab den Wert von 2,04 für optisch aktiven Kampfer, während ich

1) Vgl. Anhang S. 216.

2) Deutsche medizinische Wochenschr. 1913, S. 591.

für die synthetische racemische Form 1,7 fand. Für Thymol fand Zdarek[1]) 0,85 g pro Liter bei 19,4° C, also den gleichen Wert wie ich. Nach den genauen Angaben von A. Seidell[2]) variiert die Löslichkeit des Thymols zwischen 15 und 25° C von 0,77—0,995 g im Liter. Die von mir angewandte Methode besitzt also hinreichende Zuverlässigkeit, zum mindesten, wenn es sich um einen Vergleich verschiedener Substanzen handelt.

Meine Zahlen für die Erniedrigung der Oberflächenspannung stimmen mit denen von Schwalb für einige Ketone in bestimmten Konzentrationen bereits ermittelten gut überein, nur sind dabei Korrekturen zu berücksichtigen, die die von Schwalb bei der Berechnung der experimentellen Daten für Carvon, Di- und Tetrahydrocarvon begangenen Fehler wieder ausgleichen. Die Tabelle von Schwalb[3]) ist folgendermaßen zu berichtigen.

	Temperatur in Grad	Konzentration 0,01 %		Konzentration 0,05 %	
		Tropfenzahl	Oberflächenspannung	Tropfenzahl	Oberflächenspannung
Wasser	20	55,1	1,00	55,1	1,00
Menthenon	20	58,3	0,95	66,0	0,84
Menthon	20	60,0	0,92	75,0	0,74
Wasser	17	55,5	1,00	55,5	1,00
Carvon	17	57,0	0,97	65,0	0,85
Dihydrocarvon	17	58,0	0,96	69,0	0,80
Tetrahydrocarvon	17	62,5	0,89	79,0	0,70

Nur die Oberflächenspannung für 0,05 % Tetrahydrocarvon scheint etwas zu klein zu sein, weil sie noch unter meiner Zahl für die Sättigungskonzentration (0,06 %) liegt. (Schwalb hatte seine Präparate nicht so sorgfältig gereinigt wie ich.)

1) Zeitschr. für analyt. Chemie 41, 1902, S. 227.
2) Amer. chem. Journ. 48, 1912, S. 453.
3) a. a. O. S. 106.

Aus den Tabellen ergibt sich, daß die Wasserlöslichkeit der untersuchten Substanzen ziemlich stark — nämlich um etwa das Sechsfache — variiert (0,4—2,3 g pro Liter).

Ordnet man die Substanzen nach ihrer Löslichkeit, wie es in der Übersichtstabelle A geschehen ist, so sieht man, daß bei den chemisch nächst verwandten Substanzen sich der gleichen Ordnung auch die Oberflächenspannungserniedrigung äquimolekularer Lösungen fügt, und zwar in umgekehrtem Sinne. Das heißt also: je weniger löslich eine Substanz ist, um so mehr reichert sie sich in der Oberfläche an; denn nach dem bekannten Prinzip von Gibbs ist die Erniedrigung der Oberflächenspannung des Lösungsmittels bedingt durch Anhäufung der gelösten Substanz in der Oberfläche. — Die Regel gilt nicht mehr, wenn im chemischen Aufbau gewisse Unterschiede vorhanden sind. (Vgl. Carvon und Carvenon.)

Eine Erklärung für diese Abweichung von der Regel läßt sich finden, wenn man die Oberflächenspannungserniedrigung (σ_w—σ_l) der gesättigten Lösung betrachtet. Es stellt sich nämlich heraus, daß bei einer großen Zahl der untersuchten Substanzen, nämlich Menthon, Kampfer, Tetrahydrocarvon, Dihydrocarvon, Carvotanazeton und Carvon die Oberflächenspannungserniedrigung nahezu gleich groß ist (0,28—0,29), obwohl diese Substanzen verschiedene Löslichkeit haben. Dies bedeutet, daß bei Sättigungskonzentration von allen diesen verschiedenen Substanzen gleiche Mengen in der Oberflächenschicht adsorbiert sind; denn dies folgt aus dem oben genannten Prinzip von Gibbs und wird durch den Verlauf der von mir gefundenen Kurven bestätigt, deren Formel (vgl. S. 198) — wie oben schon erwähnt wurde — sie als Adsorptionskurven charakterisiert[1]). Aus dieser Beobachtung darf man wohl schließen, daß in der gesättigten Lösung bei allen diesen Ketonen gewisse Beziehungen zwischen Lösungsmittel und gelöster Substanz in genau gleicher Weise vorhanden sind, daher die gleiche Zahl von Molekülen für die Einheit der Oberfläche zur Verfügung steht. Diese Lösungsbeziehungen sind aber offenbar andere, wenn die chemische Natur der gelösten Substanz eine andere ist. Dies ist nun der Fall bei Carvenon, das ebenso wie Menthenon aus verschiedenen Gründen (vgl. unten S. 205) als ein Alkohol mit konjugierten Doppelbindungen zu betrachten ist. In dieser Hinsicht ist es sehr bemerkenswert, daß der Alkohol Menthol in gesättigter Lösung die gleiche Oberflächenspannungserniedrigung zeigt wie Carvenon und Menthenon (0,34—0,35).

1) Freundlich, Kapillarchemie 1909, S. 65.

Übersichtstabelle A.

Substanz	Formel	Löslichkeit		$(\sigma_w - \sigma_l)$ von 2,0 Millimol im Liter	$(\sigma_w - \sigma_l)$ in der Sättigung
		Gramm im Liter	Millimol im Liter		
Menthenon	O	2,3	15,1	0,128	0,350
Carvenon	O	2,2	14,5	0,128	0,344
Kampfer	O, C	1,7	11,2	0,095	0,285
Carvon	O	1,32	8,8	0,100	0,287
Dihydrocarvon	O	1,04	6,8	0,140	0,287
Carvotanazeton	O	0,88	5,8	0,160	0,289
l-Menthon	O	0,69	4,5	0,180	0,282
Tetrahydrocarvon	O	0,60	3,9	0,195	0,285
Thymol	OH	0,85	5,7	0,210	0,315
Borneol	OH, C	0,64	4,2	0,220	0,300
Menthol	OH	0,42	2,7	0,310	0,345

Ein zusammenfassendes Bild der oben erwähnten Ergebnisse gibt folgende Figur[1]).

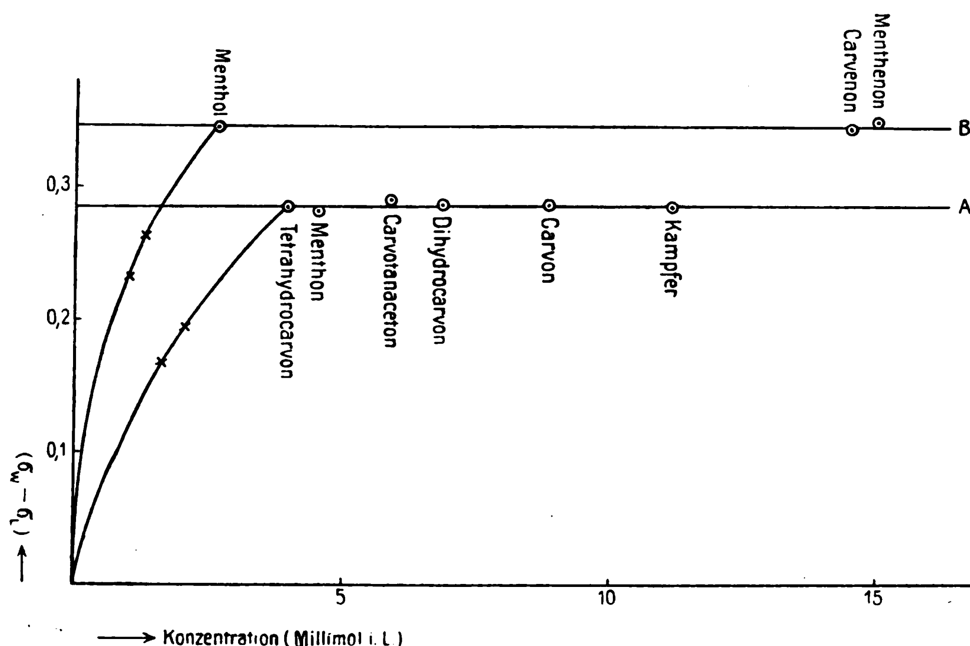


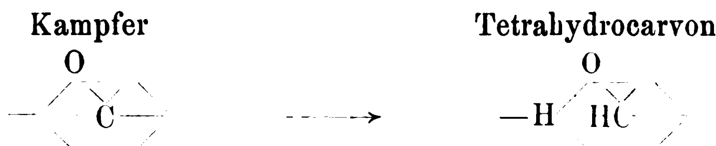
Fig. 1.

Als eine weitere Regel läßt sich aufstellen, daß bei sonst gleicher Konstitution die ungesättigten Verbindungen leichter löslich sind als die gesättigten. Tetrahydrocarvon besitzt die Sättigungskonzentration 0,6 g, dagegen die drei von ihm abzuleitenden einfach ungesättigten Verbindungen (Carvotanazeton, Dihydrocarvon und Carvenon) Werte von 0,9—2,2 g. Das zweifach ungesättigte Carvon besitzt den Wert 1,3 g gegenüber 0,9—1,0 g für die ihm nächst verwandten Carvotanazeton und Dihydrocarvon; Menthenon 2,3 g gegenüber Menthon 0,7 g, Menthol 0,4.

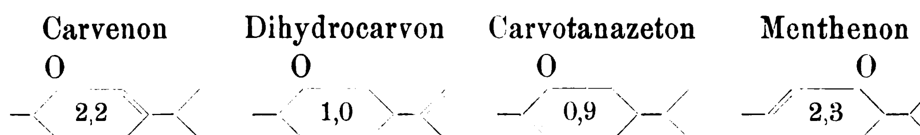
Wie hier zwischen Menthon und Menthol sich der Unterschied der Löslichkeit in gleichem Sinne zeigt, wie zwischen ungesättigten und gesättigten Ketonen, so auch zwischen Kampfer und Borneol, deren Löslichkeit bei 1,70 und 0,64 g im Liter liegt. Es scheint also, daß die Doppelbindung in der Carbonylgruppe eine ähnliche Bedeutung für die Löslichkeit besitzt, wie die Äthylenbindung. Soweit meine spärlichen Beobachtungen erlauben, läßt sich diese Beziehung sogar

1) Die beiden wagerechten gezeichneten Linien bedeuten den Mittelwert der Oberflächenspannungserniedrigung in der Sättigungskonzentration und zwar die untere (A) von den in der Figur gezeichneten sechs Ketonen, die obere (B) von Menthol, Carvenon und Menthenon.

auch auf die bizyklischen Verbindungen mit Brückenbindung übertragen, die ja einen geringeren Sättigungsgrad haben als die monozyklischen (vgl. Kampfer mit Tetrahydrocarvon, Borneol mit Menthol).



Diese Resultate stehen in guter Übereinstimmung mit der Angabe von Vaubel[1]), daß die Wasserlöslichkeit des Äthylens größer ist als die des Äthans und kleiner als die des Azetylens. Ferner schließt sich diesem Befunde gut an die Beobachtung von Traube[2]), daß Propylalkohol, -amin und -azetat stärker oberflächenaktiv sind, als die entsprechenden Allylverbindungen.



Neben dem Sättigungsgrade kommen jedoch für die Löslichkeit der sauerstoffhaltigen Terpene noch andere konstitutive Momente sehr erheblich in Betracht. Dies geht besonders deutlich aus dem Vergleich von Dihydrocarvon, Carvotanazeton und Carvenon hervor, die sich einzig und allein durch die Stellung unterscheiden, die die Doppelbindung zur Carbonylgruppe einnimmt. Von ihnen besitzen die beiden erstgenannten nahezu die gleiche Löslichkeit, während das Carvenon mehr als doppelt so löslich ist. Betrachtet man sich den Unterschied dieser Substanz gegenüber den beiden anderen, so findet man, daß bei ihr allein Doppelbindung und Carbonylgruppe durch die Gruppe CH verknüpft sind. Gleiches ist der Fall bei Menthenon, und auch diese Substanz zeichnet sich unter allen untersuchten durch eine sehr hohe Löslichkeit aus, die der des Carvenons gleichkommt.

Die von mir festgestellten Konstanten der Wasserlöslichkeit und Kapillaraktivität zeigen einige interessante Beziehungen zu den optischen Konstanten der untersuchten Körper, besonders zur Molekularrefraktion, die ja bereits Brühl und in den letzten Jahren Auwers und Eisenlohr, Semmler, Wallach und andere zur Ermittelung von Gesetzmäßigkeiten der molekularen Konstitution herangezogen haben. Eine dieser Gesetzmäßigkeiten ist die Feststellung, daß ungesättigte organische Verbindungen im Gegensatz zu den gesättigten durchweg höhere Werte der Molekular-

1) Journ. f. prakt. Chem. 59, II, 1899, S. 30.
2) Lieb. Ann. 265, 1891, S. 27.

refraktion zeigen, als sich aus ihrer Atomrefraktion berechnet; die Abweichung ist immer um so größer, je ungesättigter die Verbindungen sind, verhält sich also wie die Zunahme der Wasserlöslichkeit in meinen Versuchen.

Auffallender ist die Analogie bei Menthenon und Carvenon. Wie eben bereits erwähnt wurde, unterscheiden sie sich dadurch von ihren Isomeren, daß im Terpenringe eine Carbonylgruppe durch die Gruppe CH mit einer Doppelbindung ($O = \underset{|}{C} - \dot{C}H =$) verknüpft ist. Verbindungen von diesem Typus zeigen eine besonders hohe Exaltation der Molekularrefraktion und verhalten sich in dieser Hinsicht wie zweifach ungesättigte Alkohole ($= COH - CH =$)[1]. Auch hier wieder fand sich parallel dazu eine abnorm große Wasserlöslichkeit.

Für die Zugehörigkeit von Menthenon und Carvenon zu den Alkoholen haben meine Versuche bereits ein weiteres Argument ergeben (vgl. oben S. 201, 203); ihre Lösungen zeigen nämlich ganz dieselbe Oberflächenspannung in der Sättigung wie die des Menthols.

Thymol als aromatischer Körper bildet natürlich einen speziellen Fall. Setzt man im Benzol drei Doppelbindungen voraus, so müßte die Wasserlöslichkeit theoretisch größer sein als die von Menthenon; das Gegenteil ist der Fall. Eine ähnliche Abweichung zeigt aber auch hier wieder die Molekularrefraktion, nämlich keine Exaltation, obwohl eine gehäufte Konjugation dreier Doppelbindungen vorliegt, die in anderen Verbindungen starke Exaltation bedingt. Dies hängt zweifellos mit der eigentümlichen inneren Absättigung der überschüssigen Valenzen zusammen, die für den Benzolkern charakteristisch ist.

Hämolyseversuche.

Defibriniertes Blut vom Hammel wurde abzentrifugiert, die Blutkörperchen viermal mit Ringerlösung[2]) gewaschen, danach aufs Zehnfache mit Ringerlösung zu einer Stammsuspension verdünnt. Von dieser Suspension wurden je 0,5 ccm zu 5 ccm Terpenlösung gegeben, so daß in jedem Versuche die Konzentration an Blutkörperchenbrei 1 : 110 betrug.

Mit jeder Blutprobe wurde ein Reihenversuch angestellt, wobei zwei bestimmte Terpene (Carvon und Tetrahydrocarvon) jedesmal wieder mit einbezogen wurden, um als Kontrolle gegenüber etwaigen Empfindlichkeitsunterschieden des Blutes zu dienen.

---

1) Lieb. Ann. 362, 1908, S. 274; Journ. f. prakt. Chem. 82, 1910, S. 127; vgl. hierzu auch Wallach, Terpene und Kampfer 1909, S. 164—168; S. 412—413.

2) 0,85% NaCl; 0,03% KCl; 0,02% $CaCl_2$.

Nach Ansetzen jeder Versuchsreihe kamen die Proben gleichzeitig in den Thermostaten von 37° C. Der Wirkungseffekt wurde nach gewissen Zeiten abgelesen und in Form der bei Hämolyseversuchen üblichen Ausdrücke (minimal, wenig, mäßig, stark, vollständig) protokolliert.

Um ein vergleichbares Maß für den Wirkungsgrad der untersuchten Substanzen zu besitzen, suchte ich möglichst exakt die hämolytische Grenzkonzentration zu ermitteln. Dabei konnte allerdings der Zeitfaktor nicht völlig eliminiert werden, da ja die Blutkörperchen selbst mit der Zeit zerfallen, auch sehr geringfügige Schädigungen sich erst nach langer Zeit bemerkbar machen. Der Einfluß der Zeit wird aber umso kleiner, je größer der Abstand vom Beginn der Versuche wird. Kurze Versuchszeiten haben auch die Nachteile, daß sowohl die kleinen Inkorrektheiten der Zeitmessung, wie sie bei Reihenversuchen kaum zu vermeiden sind, wie auch die Temperaturschwankungen des Thermostaten schwerer ins Gewicht fallen. Ich wählte daher die Zeit von 24 Stunden, die die normalen Blutkörperchen noch nicht merkbar verändert und in der sich ein Zustand einstellt, der einem Gleichgewicht fast gleichzusetzen ist, da er nur außerordentlich langsam noch eine Verschiebung erleidet. Als hämolytische Grenzkonzentration ist also die Konzentration einer Substanz bezeichnet, die im Laufe von 24 Stunden eben noch eine hämolytische Wirkung erkennen ließ. Falls im Versuche die erste hämolysierte Probe einen Wirkungsgrad zeigte, der größer als »minimal« war, wurde als Grenzkonzentration das Mittel zwischen dieser und der nächst niederen Probe angenommen. Die Stufenfolge der Konzentration in der Nähe der Grenze verhielt sich stets wie 10 : 11—12.

Bemerkenswert ist es, daß für jede einzelne Substanz mehrfache Versuche mit verschiedenen Blutproben sehr ähnliche Resultate ergaben; es trat also immer wieder nach bestimmter Zeit nahezu bei der gleichen Grenzkonzentration Hämolyse auf. Die Zuverlässigkeit der Befunde wird ferner dadurch deutlich, daß bei Vergleich einer Lösung bekannten Gehaltes mit Verdünnungen der gesättigten Lösung der gleichen Substanz sich die Konzentration von dieser auch im Hämolyseversuch annähernd bestimmen ließ, analog dem oben geschilderten stalagmometrischen Verfahren (vgl. die Versuche mit Carvon, S. 221—22, und Kampfer, S. 227).

Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich im Anhang II (S. 221) in übersichtlicher Form zusammengestellt.

Übersichtstabelle B.

Substanz	Hämolytische Grenzkonzentration Gramm im Liter	Hämolytische Grenzkonzentration Millimol im Liter	$(\sigma_w - \sigma_l) \times 10^2$ in der hämolytischen Grenzkonzentration	L. (Löslichkeit in Millimol pro Liter)	$\frac{1}{L}$
Kampfer	0,85	5,60	20	11,2	
Menthenon	0,60	3,95	18	15,1	0,066
Carvenon	0,58	3,82	18	14,5	0,067
Carvon	0,50	3,34	15	8,8	0,114
Dihydrocarvon	0,45	2,96	18	6,8	0,147
Carvotanazeton	0,34	2,24	17	5,8	0,173
Menthon	0,30	1,95	18	4,5	0,222
Tetrahydrocarvon	0,25	1,62	17	3,9	0,256
Borneol	0,34	2,20	23	4,2	
Menthol	0,15	0,96	24	2,7	
Thymol	0,10	0,67	8	5,7	

In der obigen Übersichtstabelle B sind die untersuchten **Ketone** und **Alkohole** nach den gefundenen Grenzkonzentrationen geordnet. Neben den Zahlen für diese Werte ist jeweils die Oberflächenspannungserniedrigung verzeichnet, die dieser Grenzkonzentration entspricht; die vorletzte Kolumne zeigt nochmals die Zahlen für die absolute Wasserlöslichkeit in Millimol pro Liter, die letzte auch deren reziproke Werte für die flüssigen monozyklischen Ketone. Diese sind bekanntlich alle gleichmäßig mit fetten Ölen mischbar und die reziproken Werte der Wasserlöslichkeit daher Größen, die einen Anhalt dafür bieten könnten, wie sich die Substanzen etwa ordnen würden, wenn man den sogenannten Verteilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser für sie bestimmen würde.

Für die festen Substanzen kann die Löslichkeit in Öl nicht gleich unendlich gesetzt werden, sie ist z. B. für Thymol nach A. Seidell 523 g pro Liter. Er berechnet aus den Sättigungszahlen bei 37° C als Verteilungskoeffizienten für Thymol zwischen fetten Ölen und Wasser die Zahl 393, wobei er offenbar annimmt, daß das gleiche Verhältnis auch bei niedrigeren Konzentrationen konstant bleibe [1]).

Als ein Nebenbefund ergab sich bei meinen Hämolyseversuchen **Methämoglobin**bildung durch eine Reihe von Stoffen, die auch bei diesen wieder verschieden stark ausgeprägt war, wie übereinstimmend in sämtlichen Versuchen immer von neuem beobachtet wurde. Diese Wirkung fehlte stets bei den Alkoholen und Kampfer, war schwach

1) a. a. O. S. 465.

bei Menthon, wenig stärker bei Tetrahydrocarvon, Dihydrocarvon und Carvotanazeton, ziemlich stark bei Carvon und am stärksten bei Carvenon und Menthenon.

Methämoglobin

Fehlt	Sehr wenig	Wenig	Ziemlich wenig	Sehr viel
Menthol: OH	Menthon: O	Tetrahydrocarvon: O		Menthenon: O
Thymol: OH		Carvotanazeton: O	Carvon: O	Carvenon: O
Kampfer: O		Dihydrocarvon: O		
Borneol: OH				

Die Versuche mit **Kohlenwasserstoffen** ergaben folgende Resultate: Ihre Löslichkeit ließ sich mit der von mir geübten Methode nicht bestimmen, da sie außerordentlich gering war und daher auch die Oberflächenspannung der gesättigten Lösung meist nur sehr wenig von der des Wassers abwich. Sie betrug für Menthan und α-Terpinen 0,96, für Cymol 0,98; nur für Menthen war sie etwas geringer, nämlich 0,88 (vgl. S. 196). Hämolytische Versuche wurden hauptsächlich mit den gesättigten Lösungen angestellt, denen $^1/_{10}$ Volumen Blutkörperchensuspension zugesetzt wurde. Dabei ergab sich, daß Menthon, Menthen und Cymol keine Spur Hämolyse hervorbrachten, auch wenn sie 48 Stunden lang bei 37° C einwirkten (die Versuchsröhrchen waren gut verschlossen und zeigten nach Ablauf der Versuche keineswegs etwa eine Abnahme des Geruches nach den wirksamen Substanzen).

Anders verhielt sich Terpinen, das an zwei verschiedenen Blutproben geprüft wurde. Außer der Konzentration von 91 % Sättigung wurden in dem einen Falle auch noch 45 und 27 %, im anderen Falle auch noch 45, 23, 18, 15, 11, 7, 4 % der Sättigung angesetzt. Es zeigte sich starke hämolytische Wirkung bis herab zu einer

Konzentration von 18 % Sättigung; bei 15 % war die Wirkung schwach, bei 11 % und darunter Null, wobei es auffiel, daß die Ablesung nach 15 und 45 Stunden gar keinen Fortschritt der Wirkung erkennen ließ. Die Konzentration 27 % hatte schon nach 5 Stunden fast komplette Hämolyse bewirkt.

Die Ergebnisse sind also andere, als sie W. Heubner in einigen Vorversuchen mit den ungereinigten Substanzen gefunden hatte[1]); dabei hatte sich Menthen allein als wirksam erwiesen, offenbar wegen der Gegenwart einer sauerstoffhaltigen Verbindung (vgl. oben S. 196). Jene Resultate sind also als fehlerhaft zu annullieren.

Neben der hämolytischen Wirkung zeigte sich ein sehr starker Einfluß des Terpinens auf den Blutfarbstoff; das gelöste Blut nahm immer sehr bald eine rotbraune bis kaffeebraune Farbe an; aber auch die niedrigen Konzentrationen, die keine Hämolyse mehr hervorriefen, färbten die Blutkörperchen deutlich dunkler als die Kontrolle. Es hatte den Anschein, als ob die Methämoglobinbildung der Hämolyse zeitlich voranging.

Das prinzipielle Ergebnis der Versuche an Kohlenwasserstoffen zeigt die folgende

Übersichtstabelle C.

Substanz	Formel	$\sigma_w - \sigma_l$ (in der Sättigung	Reaktion m. Titansulfat.	Oxydation des Blutfarbstoffes.	hämolyt. Wirkung
Menthan		0,04	0	—	—
Menthen		0,12	0	—	—
α-Terpinen		0,04	+	sehr stark	sehr stark
Cymol		0,02	0	—	—

Schlußfolgerungen.

Die geschilderten Beobachtungen erlauben einige interessante Schlußfolgerungen. Die von mir mit einer relativ einfachen und zuverlässigen Versuchsanordnung geprüften Substanzen gehören zu der großen Gruppe von Giften, die man in letzter Zeit wegen ihres Mangels an grobchemischen Affinitäten als »indifferente« abgegrenzt hat. Eben

1) Verhandlungen des 28. Deutschen Kongresses für innere Medizin 1911, S. 558.

wegen dieses Mangels sind nur physikalische Beziehungen solcher Substanzen zu Zellbestandteilen gesucht und in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre gefunden worden. Vornehmlich zwei Beziehungen sind es, die bisher in den Vordergrund geschoben wurden: die sogenannte Lipoidlöslichkeit und die Kapillaraktivität. Der Parallelismus, den man bei zahlreichen Substanzen zwischen diesen beiden Größen und dem Wirkungsgrad auffinden konnte, hat den Anlaß zur Aufstellung von zwei viel erörterten Hypothesen gegeben: der Narkosetheorie von H. Meyer und Overton und der Haftdrucktheorie von J. Traube. Die beiden Hypothesen haben das gemeinsam, daß sie vor allem quantitative Beziehungen, die sich in Reihenversuchen bei Vergleich verschiedener Substanzen ergeben, dazu benutzen, um das Wesen der Wirkung einer einzelnen Substanz qualitativ zu definieren. Die darin liegende logische Abstraktionsmethode ist zweifellos bedenklich, wenn auch nicht zu leugnen ist, daß sie zu annähernd richtigen Resultaten führen kann. Es könnte aber auch ganz gut sein, daß jene quantitativen Beziehungen allerdings eine Erklärung für Unterschiede des Wirkungsgrades — z. B. als Folge verschiedener Konzentration in den giftempfindlichen Elementen — bieten könnten, ohne daß damit auch nur das Geringste über die Art und Weise der Wirkung ausgesagt wäre. Untersuchungen der neuesten Zeit scheinen allerdings mehr und mehr Material zugunsten der Annahme beizubringen, daß die genannten meßbaren physikalischen Größen »Lipoidlöslichkeit« und »Kapillaraktivität« wenigstens einen Indikator für eine ähnliche physikalische Beziehung darstellen, die in Wahrheit die eigentliche Wirkung ausmacht.

Die beiden genannten Hypothesen scheinen sich auf den ersten Blick gegenüberzustehen und in der Tat haben sich auch ihre Vertreter besonders anfangs befehdet. Der Gegensatz zwischen ihnen ist jedoch merklich geringer geworden, seit S. Loewe gezeigt hat, daß die Anhäufung von Narkoticis in Lipoiden nicht eine Lösung ist, sondern eine Adsorption. Der Parallelismus zwischen »Lipoidlöslichkeit« und Wirkungsgrad kann also höchstens in dem Sinne gedeutet werden, daß die Stoffe, die einen hohen Verteilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser haben, besonders befähigt sind, in wässerigem Medium Adsorptionsverbindungen mit Lipoiden zu geben.

Zu den Adsorptionserscheinungen hat jedoch die Erniedrigung der Oberflächenspannung bekanntlich insofern nahe Beziehung, als kapillaraktive Substanzen sich in der Grenzfläche des Lösungsmittels anreichern. Es ist also deutlich, daß die Adsorptionsfähigkeit an

Lipoiden (die sogenannte Lipoidlöslichkeit) und die Kapillaraktivität in einer größeren Reihe von Substanzen die gleiche Ordnung haben müssen. Da aber offenbar wiederum ein gewisser Zusammenhang zwischen Löslichkeit in Öl und Adsorptionsfähigkeit an Lipoiden besteht, so ist es nicht verwunderlich, daß man in der Tat im großen und ganzen einen Parallelismus auch zwischen relativer Löslichkeit in Öl und Kapillaraktivität gefunden hat.

Die beiden Reihen von Tatsachen, die quantitative Beziehungen zwischen Wirkungsgrad und relativer Löslichkeit in Öl einerseits, Kapillaraktivität andererseits ausdrücken, sagen also eigentlich dasselbe aus: nämlich nur das eine, daß die Wirkung einer Substanz um so stärker, je größer ihre Tendenz ist, mit Bestandteilen der giftempfindlichen Zellen zusammenzutreten. Das wäre also letzten Endes nahezu eine Selbstverständlichkeit.

Eine qualitative Erkenntnis über das Wesen der Wirkung ergibt sich daraus erst durch den Nachweis, daß der Adsorptionsvorgang an sich bereits die Funktion der betreffenden Zellenbestandteile stört, und durch die Definition, inwiefern dies geschieht. In dieser Hinsicht ist besonders die Auffassung bemerkenswert, die zuerst von Höber[1]) formuliert, dann von verschiedenen Seiten gestützt wurde und auch von Traube[2]) vertreten wird, daß nämlich die Erregung der nervösen Gebilde und analoge Funktionen anderer Zellarten mit einer »Auflockerung« des kolloiden Zustandes verknüpft sei, die narkotische Wirkung im Gegenteil mit einer Art »Verdichtung«. Noch präziser hat neuerdings Loewe die Veränderung des kolloidchemischen Zustandes der Lipoide durch Narkotika zu definieren gesucht[3]). So viel geht jedenfalls aus allen bisher festgestellten Tatsachen hervor, daß die Wirkung der sogenannten indifferenten Substanzen mit großer Wahrscheinlichkeit in einer kolloidalen Zustandsänderung besteht; eine solche aber ist, wie wir wissen, ziemlich allgemein durch Adsorption einer fremden Substanz leicht auszulösen. Der Zusammenhang zwischen Wirkung und den physikalischen Größen Kapillaraktivität und »Lipoidlöslichkeit« ist also einigermaßen durchsichtig.

Es fragt sich aber, ob eine kolloidale Zustandsänderung immer nur durch eine reine Adsorption und nur durch eine bestimmte Art von Adsorption, wie sie z. B. Loewe annimmt, hervorgerufen wird. Dies ist zweifellos nicht der Fall, sondern es kann eine kolloidale Zustands-

---

1) Vgl. Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe, 3. Aufl. Leipzig 1911, S. 413/414, 488—491.

2) Pflügers Archiv **153**, 1913, S. 301.

3) Biochemische Zeitschr. **57**, 1913, S. 232—233.

änderung durch sehr verschiedenartige Umsetzungen veranlaßt werden, darunter auch durch echtchemische Reaktion der kolloidal verteilten Substanz. Auch sind eine Reihe verschiedenartiger Zustandsänderungen denkbar, die alle die Beeinträchtigung der Lebensfunktion, den Verlust der Zellgestalt (z. B. Hämolyse) usw. zur Folge haben könnten, und zwar nicht nur Auflockerung und Verdichtung in gewöhnlichem Sinne, deren Kriterien im wesentlichen der Verteilungsgrad der dispersen Phase sind, sondern auch Verschiebungen, die sich vorwiegend durch die Festigkeit der »Bindung« des Wassers an das einzelne Kolloidteilchen, Beweglichkeit der dispersen Teilchen gegeneinander usw. charakterisieren.

Bedenkt man außerdem, daß sich an dem Aufbau des lebendigen Substrats mindestens zwei Hauptarten von Kolloiden, Eiweißstoffe und Lipoide, beteiligen, die chemisch und physikalisch verschiedene Eigenschaften haben, so ist leicht einzusehen, daß eine einzige Regel die Summe der vorkommenden Erscheinungen nicht beschreiben kann.

Dies hat sich mit voller Schärfe in meinen hämolytischen Versuchen bestätigt, obwohl es sich nur um eine Gruppe nahe verwandter Substanzen und um eine relativ einfache Zellart handelte. Allerdings ist die Bedeutung rein physikalischer Momente durchaus unverkennbar, außerdem aber ist ein sehr erheblicher Einfluß der chemischen Natur der wirksamen Substanzen zu bemerken. Betrachtet man die Übersichtstabelle B und vergleicht miteinander zunächst nur die hämolytische Grenzkonzentration, die Oberflächenspannungserniedrigung und die Wasserlöslichkeit der flüssigen Ketone (Menthenon bis Tetrahydrocarvon), so zeigen sich einfache Beziehungen: die Wirksamkeit der Substanzen dieser Reihe nimmt regelmäßig zu mit abnehmender Wasserlöslichkeit; man erkennt bei diesen mit Öl mischbaren Stoffen die Harmonie dieser Tatsache mit der Hypothese von der Lipoidlöslichkeit. Ferner sieht man aus der Tabelle, daß in der Reihe der flüssigen Ketone die Oberflächenspannung gleich wirksamer Lösungen (Grenzkonzentration!) nahezu gleich ist, nämlich 0,82—0,83 von der des Wassers beträgt; nur bei Carvon ist die Abweichung stärker: 0,85. Im ganzen ist jedoch die Übereinstimmung auch mit der Traubeschen Hypothese vom Haftdruck außerordentlich befriedigend.

Die Übereinstimmung nach beiden Richtungen hat jedoch ein Ende, sobald man jene Reihe sehr ähnlich konstituierter flüssiger Ketone verläßt. Für Kampfer, Borneol und Menthol ist die Oberflächenspannung in der Grenzkonzentration niedriger, für Thymol

beträchtlich höher als bei den flüssigen Ketonen; die beiden Alkohole zeigen unter sich wiederum sehr große Annäherung der Werte (0,76—0,77). Es läßt sich also ganz deutlich erkennen, daß sowohl die Brückenbindung, die den Kampfer von den übrigen Ketonen scheidet, wie auch der Ersatz der Ketongruppe durch die Alkoholgruppe und endlich die Umwandlung des Terpenringes in den Benzolkern die Wirksamkeit einer Substanz im Verhältnis zu ihrer Kapillaraktivität verändern. Der Vergleich mit der Wasserlöslichkeit ergibt in der Reihe Kampfer, Borneol, Menthol einen gleichsinnigen, wenn auch quantitativ abweichenden Parallelismus, wie bei den flüssigen Ketonen, während Thymol ganz aus der Reihe fällt.

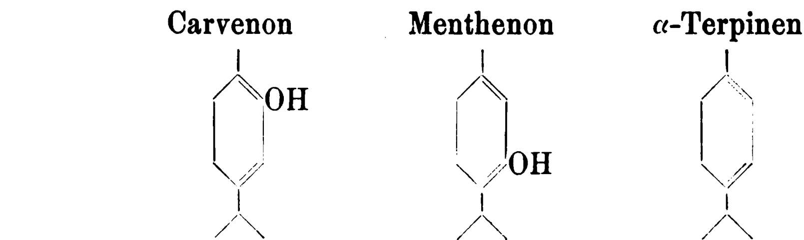
Aus der Tabelle C ist ersichtlich, daß von den Kohlenwasserstoffen nur das Terpinen stark hämolytisch wirkt. Das Menthen, das viel stärker kapillaraktiv ist, war vollständig unwirksam, auch nach zweitägiger Versuchsdauer; dies ist bemerkenswert, weil bei Thymol die Konzentration von gleicher Oberflächenspannung, wie sie die gesättigte Menthenlösung besaß, sogar nach kürzerer Einwirkungsdauer merkliche Hämolyse hervorrief. Es kann also nicht ohne weiteres gesagt werden, daß die Präparate bloß deswegen nicht gewirkt hätten, weil sie sich nicht genügend gelöst hatten, um einen genügend starken Einfluß auf die Oberflächenspannung auszuüben. Für Menthan, Terpinen und Cymol trifft dies allerdings zweifellos zu, und es ist sehr wahrscheinlich, daß der hohe Wert für die Kapillaraktivität des Menthens durch eine Verunreinigung bedingt war; besonders spricht dafür das Verhalten meines Präparates gegen Natrium (vgl. S. 196). Trotzdem kann das Ausbleiben der Hämolyse bei diesem Präparate als ein Argument bei der Beurteilung des Zusammenhanges zwischen hämolytischer Wirkung und Kapillaraktivität dienen.

Für die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirkung gilt bei den sieben flüssigen Ketonen das gleiche, wie für die schon erörterte Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wasserlöslichkeit (vgl. S. 201 ff.); bei sonst gleicher Konstitution ist also die gesättigtere Verbindung wirksamer als die weniger gesättigte. Im übrigen gilt auch hier folgendes: Auftreten der Brückenbindung vermindert die hämolytische Fähigkeit (vgl. Kampfer mit Tetrahydrocarvon, sowie Borneol mit Menthol). Bei sonst gleichem molekularen Aufbau wirkt der Alkohol stärker als das Keton (vgl. Kampfer mit Borneol, Menthon mit Menthol). — Alle diese Beobachtungen lassen sich einheitlich dahin zusammenfassen, daß bei analog gebauten Substanzen der Wirkungsgrad um so größer ist, je mehr Kohlenstoffvalenzen an Wasserstoff gebunden sind.

Phenole sind stärker wirksam als hydroaromatische Alkohole und Ketone, die ja in ihrem chemischen Verhalten eher mit aliphatischen Verbindungen zu vergleichen sind (vgl. Thymol mit Menthol, Menthon, Methenon). Zweifellos hängt dies mit der besonderen Wirkung zusammen, die die Phenole ganz allgemein auf Eiweißkörper ausüben und die nach Reichel[1]) in einer molekularen Affinität (Lösungsbeziehung?) zwischen Eiweiß und Phenol der Art besteht, daß dadurch Wasserteilchen aus einer engen Verbindung mit Eiweiß gelöst werden. Die eiweißfällende Phenolwirkung machte sich auch in meinen Versuchen geltend, sobald die Konzentration hoch genug war: während bei einer Konzentration von 45 % Sättigung und darunter vollständige Auflösung der Blutkörperchen zu einer klaren Flüssigkeit erfolgte, setzte sich bei 91 % Sättigung ein Coagulum von roten Flocken zu Boden. Es lassen sich also Tatsachen zugunsten der Annahme anführen, daß das Thymol zum Unterschied von den Terpenderivaten außer einer molekularen Affinität zu den Lipoiden auch eine besondere zum Eiweiß hat.

Ihren besonderen Gesetzen folgt die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirkung auf den Blutfarbstoff (Methämoglobinbildung). Hier ist zunächst besonders lehrreich das Verhalten der Kohlenwasserstoffe; wie die Tabelle C zeigt, erzeugte nur die einzige Substanz Methämoglobin, die auch die Reaktion mit Titansulfat gab, die also an der Luft außerordentlich leicht ein Superoxyd bildete — nämlich α-Terpinen.

Bei den Ketonen war diese Reaktion niemals positiv, womit allerdings wohl nicht jede Aktivierung von Sauerstoff ausgeschlossen werden kann. Am wirksamsten waren die Substanzen, bei denen im Terpenring die Carbonylgruppe durch CH mit einer Doppelbindung verknüpft war — nämlich Carvenon und Menthenon. Diese Substanzen lassen sich auch, wie oben schon erwähnt wurde (vgl. S. 205), als hydroxylierte α-Terpinene, also Alkohole mit konjugierten Doppelbindungen, auffassen, entsprechend folgender Formulierung:



1) Bioch. Zeitschr. 22; 1909, S. 149; 177; 201.

Sie haben also mit α-Terpinen das gemeinsam, daß sie den Sauerstoff leicht durch Bildung von ozon- oder superoxydartigen Verbindungen aktivieren, die zweifellos die Ursache der Methämoglobinbildung sind.

Am schwächsten wirksam waren die Substanzen ohne Doppelbindung. Die ungesättigten Bindungen begünstigen also die Oxydationswirkung der Ketone, die wahrscheinlich stets durch intermediäre Bildung von oxydierenden Derivaten zustande kommt.

Es fragt sich schließlich noch, ob die Methämoglobinbildung die hämolytische Wirkung in meinen Versuchen beeinflußt hat, da es ja bekannt ist, daß die Veränderung des Blutfarbstoffes den Zerfall der Erythrocyten erleichtert. Jedoch kann ich so viel sagen, daß dieser Einfluß nur ein geringer gewesen sein kann, da ich mehrfach beobachtet habe, daß sich die Blutkörperchen durch eine kleine Menge der wirksamen Substanzen (z. B. Terpinen, Menthenon, Carvenon) braun färbten, ohne sich aufzulösen. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß die stark methämoglobinbildenden Substanzen eine etwas höhere hämolytische Grenzkonzentration aufgewiesen hätten, wenn sie frei von dieser Eigenschaft gewesen wären.

Zusammenfassung.

1. Durch Vergleich der Oberflächenspannung von Lösungen bekannten und unbekannten Gehaltes mit Hilfe der stalagmometrischen Methode ließ sich für eine Anzahl von Terpenalkoholen und -ketonen die Löslichkeit gut bestimmen und gleichzeitig manche Beziehung zwischen Wasserlöslichkeit, Kapillaraktivität und chemischer Konstitution auffinden.

2. Der Grad der hämolytischen Wirkung von Terpenderivaten erwies sich als abhängig von rein physikalischen Eigenschaften, z. B. der Kapillaraktivität, außerdem aber auch von chemischen Eigenschaften, z. B. der Alkohol- und Ketonnatur. Der Sättigungsgrad — für sich betrachtet — war jedoch ohne Einfluß.

3. Innerhalb gewisser Grenzen zeigte sich die Regel gültig, daß mit abnehmendem Sättigungsgrad die Wasserlöslichkeit zu-, die Kapillaraktivität und die Wirksamkeit abnahm.

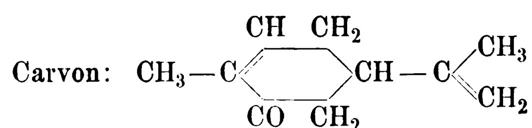
4. Einige der geprüften Substanzen veränderten den Blutfarbstoff in Methämoglobin, und zwar ungesättigte Verbindungen mehr wie gesättigte.

Anhang.

I. Stalagmometrische Versuche.

Tabelle 1.

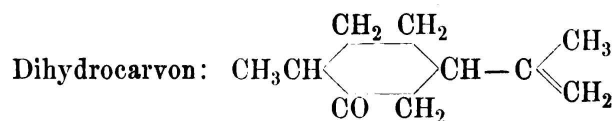
Carvon:



Konzentration Gramm im Liter	Konzentration Millimol im Liter	Tropfenzahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit Gramm im Liter	Löslichkeit Millimol im Liter
0	0	56,0	1,0			
0,5	3,33	65,4	0,855	0,145	1,34	8,9
0,6	4,00	67,3	0,830	0,170	1,30	8,7
1,0	6,66	73,2	0,762	0,238	1,32	8,8
(1,0)		(73,1)				
(1,0)		(73,3)				
gesättigt		78,4	0,713	0,287		
(gesättigt)		(78,3)			**1,32**	**8,8**
0,8		74,1	0,755	0,245		
0,667		71,9	0,780	0,220		
0,5		68,2	0,820	0,180		
0,2		61,4	0,910	0,090		

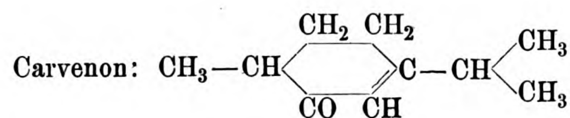
Tabelle 2.

Dihydrocarvon:



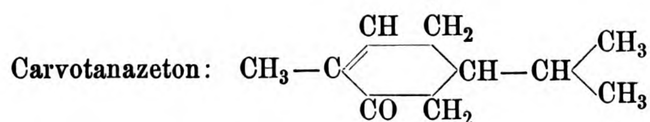
Konzentration Gramm im Liter	Konzentration Millimol im Liter	Tropfenzahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit Gramm im Liter	Löslichkeit Millimol im Liter
0,45	2,95	68,5	0,818	0,182	1,04	6,8
0,525	3,45	70,1	0,800	0,200	1,04	6,8
0,75	4.95	74.0	0,755	0,245	1,03	6,8
gesättigt		78,5	0,713	0,287		
0,7		73,6	0,760	0,240	**1,04**	**6,8**
0.5		69,9	0.800	0,200		
0,2		62,6	0,895	0,105		

Tabelle 3.



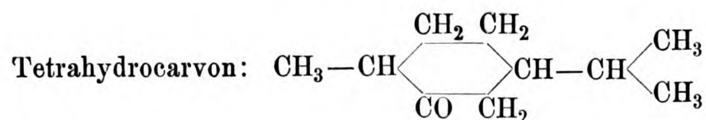
Konzentration		Tropfenzahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,225	1,48	62,3	0,900	0,100	2,2	14,5
0,300	1,97	64,1	0,872	0,128	2,0	13,2
0,600	3,95	68,5	0,818	0,182	2,3	15,1
0,750	4,95	70,7	0,792	0,208	2,2	14,5
(0,75)		(70,6)	(0,79)			
gesättigt		85,2	0,656	0,344	**2,2**	**14,5**
0,7		79,2	0,705	0,295		
0,2		66,5	0,840	0,160		

Tabelle 4.



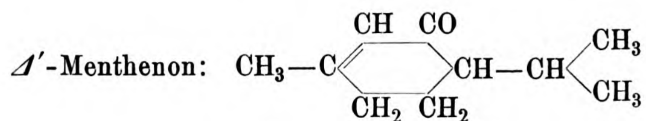
Konzentration		Tropfenzahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,30	1,97	66,6	0,840	0,160	0,83	5,46
0,35	2,30	67,6	0,830	0,170	0,92	6,05
0,40	2,63	68,8	0,815	0,185	0,91	6,00
0,50	3,29	71,7	0,780	0,220	0,87	5,70
gesättigt		78,7	0,711	0,289		
0,7		73,5	0,760	0,240	**0,88**	**5,8**
0,5		69,8	0,800	0,200		
0,2		62,6	0,895	0,105		

Tabelle 5.



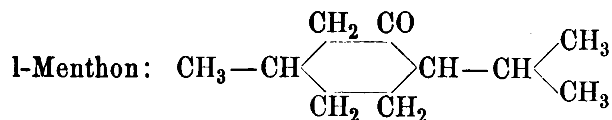
Konzentration		Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,25	1,63	67,7	0,829	0,171	0,60	3,90
0,30	1,95	69,6	0,805	0,195	0,58	3,76
0,50	3,25	75,2	0,744	0,256	0,62	4,03
gesättigt		78,5	0,715	0,285		
0,7		73,3	0,762	0,238	**0,60**	**3,9**
0,5		69,5	0,805	0,195		
0,2		62,7	0,892	0,108		

Tabelle 6.



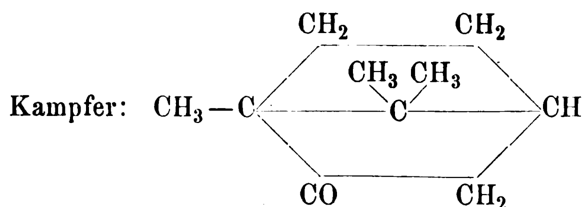
Konzentration		Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,6	3,95	68,7	0,815	0,185	2,2	14,5
0,7	4,60	70,0	0,800	0,200	2,3	15,1
1,0	6,58	73,6	0,760	0,240	2,3	15,1
(1,0)		(73,9)				
gesättigt		86,2	0,650	0,350		
(gesättigt)		(86,2)			**2,3**	**15,1**
0,7		80,0	0,700	0,300		
0,5		75,0	0,746	0,254		
0,3		69,8	0,800	0,200		
0,1		61,9	0,905	0,095		

Tabelle 7.



Konzentration Gramm im Liter	Konzentration Millimol im Liter	Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit Gramm im Liter	Löslichkeit Millimol im Liter
0,30	1,95	68,0	0,822	0,178	0,70	4.55
0,35	2,27	69,6	0,805	0,195	0,70	4,55
0,45	2,92	72,6	0,770	0,230	0,68	4,42
0,50	3,25	74.0	0,755	0,245	0,68	4,42
gesättigt		78,0	0,718	0,282		
(gesättigt)		(78,0)	(0,72)	(0,28)	**0,69**	**4,5**
0,7		73,0	0,765	0,235		
0,5		69,5	0,805	0,195		
0,2		62,4	0,895	0,105		

Tabelle 8.

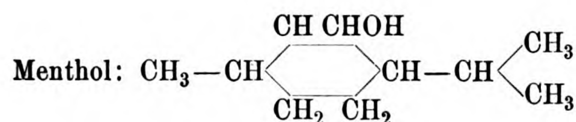


Konzentration Gramm im Liter	Konzentration Millimol im Liter	Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit Gramm im Liter	Löslichkeit Millimol im Liter
1,0	6,58	71,9	0,780	0,220	1,67	11,0
0,7	4,67	67,8	0,826	0,174	1,69	11,1
0,5	3,29	64,8	0,865	0,135	1,73	11,4
gesättigt		78,2	0,715	0,285	**1,70**	**11,2**
0,6		71,8	0,780	0,220		
0,5		70,0	0,800	0,200		
0,2		62,1	0,900	0,100		

15*

Tabelle 9.

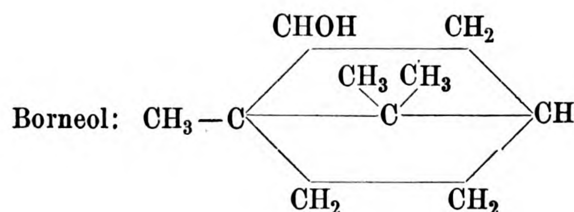
Menthol:



Konzentration		Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,16	1,02	73,2	0,763	0,237	0,42	2,69
0,18	1,13	74,5	0,750	0,250	0,42	2,69
0,20	1,28	75,9	0,737	0,263	6,42	2,69
gesättigt		85,2	0,655	0,345		
0,7		80,3	0.695	0,305	**0,42**	**2,69**
0,5		76,1	0,735	0,265		
0,3		70,7	0,790	0,210		
0,1		61,1	0,915	0,085		

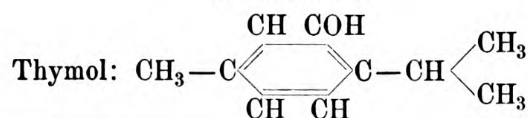
Tabelle 10.

Borneol:



Konzentration		Tropfen-zahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,35	2,27	72,5	0,770	0,230	0,635	4,1
0,40	2,60	74,1	0,755	0,245	0,64	4,15
0,50	3,25	76,6	0,730	0,270	0,66	4,3
gesättigt		79,7	0,700	0,300		
0,7		75,3	0,740	0.260	**0,64**	**4,2**
0,5		71,6	0,780	0,220		
0,3		66,5	0,840	0,160		
0,1		58,1	0,960	0,040		

Tabelle 11.



Konzentration		Tropfenzahl	σ_l	$\sigma_w - \sigma_l$	Löslichkeit	
Gramm im Liter	Millimol im Liter				Gramm im Liter	Millimol im Liter
0,102	0,68	61,3	0 912	0.088	0,82	5,5
0,128	0.85	62,1	0.900	0,100	0,86	5,7
0.40	2,16	71,5	0.785	0,215	0,87	5,8
gesättigt		81,5	0,685	0,315		
0,7		76,6	0,730	0,270	**0,85**	**5,7**
0,2		64,2	0,870	0,130		

II. Hämolytische Versuche.

Jede der vor die Namen der geprüften Substanzen gesetzten Zahl entspricht einer bestimmten Blutprobe. Die Versuche 4a bis 4d, 5a bis 5c usw. sind also jeweils mit denselben Hammelblutkörperchen ausgeführt. Die angegebenen Konzentrationen sind stets die im Versuchsröhrchen herrschenden.

1. Carvon (gesättigte Lösung).

In % der Sättigung	91	82	73	64	55	45	36	27	18
Konzentration berech. aus Tab. 1 Gramm im Liter	1,20	1,08	0,96	0,84	0,72	0,60	0,48	0,36	0,24
Ablesungszeit:									
24 Min.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
38 »	stark	—	—	—	—	—	—	—	—
55 »	vollständig	wenig	—	—	—	—	—	—	—
1h 5 »	»	stark	—	—	—	—	—	—	—
1h 34 »	»	»	—	—	—	—	—	—	—
1h 55 »	»	vollständig	mäßig	—	—	—	—	—	—
2h 10 »	»	»	stark	—	—	—	—	—	—
3h 10 »	»	»	vollständig	—	—	—	—	—	—
4h 30 »	»	»	»	stark	—	—	—	—	—
5h 30 »	»	»	»	vollständig	wenig	—	—	—	—
18h	»	»	»	»	vollständig	stark	—	—	—
20h 35 »	»	»	»	»	»	vollständig	—	—	—
21h 35 »	»	»	»	»	»	»	—	—	—
22h 30 »	»	»	»	»	»	»	—	—	—
24h 10 »	»	»	»	»	»	»	minimal	—	—
42h	»	»	»	»	»	»	vollständig	—	—

2. Carvon.

$\sigma_{m} - \sigma_{l}$ (vgl. Tabelle 1)	0,232	0,225	0,207	0,190
Konzentration Gramm im Liter	0,96 (berechnet)	0,91 (bekannt)	0,8 (berechnet)	0,72 (berechnet)
Ablesungszeit:				
1 h 20 Min.	minimal	—	—	—
1 h 35 »	wenig	—	—	—
2 h 15 »	vollständig	—	—	—
2 h 50 »	»	stark	—	—
3 h 10 »	»	stark	—	—
14 h 35 »	»	vollständig	vollständig	stark

3. Carvon (bekannte Lösung).

Konzentration Gramm im Liter	0,91	0,82	0,73	0,64	0,55	0,45	0,36	0,27
Ablesungszeit:								
2 h	—	—	—	—	—	—	—	—
3 h 35 Min.	vollständig	—	—	—	—	—	—	—
4 h 10 »	»	wenig	—	—	—	—	—	—
5 h 55 »	»	stark	—	—	—	—	—	—
8 h 20 »	»	vollständig	—	—	—	—	—	—
19 h 15 »	»	»	stark	mäßig	—	—	—	—
23 h 40 »	»	»	vollständig	stark	—	—	—	—
28 h 20 »	»	»	»	stark	wenig	—	—	—

4a. Tetrahydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,46	0,36	0,32	0,27	0,23	0,18
Ablesungszeit:						
4 h 15 Min.	wenig	—	—	—	—	—
5 h 50 »	mäßig	—	—	—	—	—
6 h 45 »	stark	—	—	—	—	—
8 h 45 »	vollständig	—	—	—	—	—
22 h 40 »	»	vollständig	wenig	—	—	—
25 h 15 »	»	»	mäßig	minimal	—	—

4b. Menthon.

Konzentration Gramm im Liter	0,46	0,36	0,32	0,27	0,23	0,18
Ablesungszeit:						
4h 15 Min.	—	—	—	—	—	—
5h 50 »	—	—	—	—	—	—
6h 45 »	wenig	—	—	—	—	—
8h 45 »	mäßig	—	—	—	—	—
22h 40 »	vollständig	mäßig	—	—	—	—
25h 15 »	»	mäßig	minimal	—	—	—
46h	»	vollständig	vollständig	mäßig	—	—

4c. Menthenon.

Konzentration Gramm im Liter	0,91	0,73	0,64	0,55	0,45	0,36
Ablesungszeit:						
4h 15 Min.	—	—	—	—	—	—
5h 50 »	—	—	—	—	—	—
6h 45 »	wenig	—	—	—	—	—
8h 45 »	mäßig	—	—	—	—	—
22h 40 »	vollständig	wenig	—	—	—	—
25h 15 »	»	wenig	minimal	—	—	—
46h	»	vollständig	vollständig	mäßig	—	—

4d. Carvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,73	0,64	0,55	0,45
Ablesungszeit:				
4h 15 Min.	—	—	—	—
5h 50 »	—	—	—	—
6h 45 »	mäßig	—	—	—
8h 45 »	stark	—	—	—
22h 40 »	vollständig	vollständig	wenig	—
25h 15 »	»	»	mäßig	—

5a. Dihydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,68	0,61	0,54	0,48	0,41
Ablesungszeit:					
11h 25 Min.	mäßig	minimal	—	—	—
14h 35 »	stark	wenig	—	—	—
20h 17 »	stark	wenig	—	—	—
24h	»	mäßig	wenig	—	—

5b. Carvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,64	0,55	0,45
Ablesungszeit:			
11^h 25 Min.	—	—	—
14^h 35 »	minimal	—	—
20^h 17 »	wenig	—	—
24^h	stark	—	—

5c. Tetrahydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,32	0,27	0,23
Ablesungszeit:			
11^h 25 Min.	—	—	—
14^h 35 »	minimal	—	—
20^h 17 »	wenig	—	—
24^h	stark	minimal	—

6a. Carvotanazeton.

Konzentration Gramm im Liter	0,46	0,41	0,36	0,32	0,27	0,23
Ablesungszeit:						
2^h 30 Min.	—	—	—	—	—	—
4^h 10 »	—	—	—	—	—	—
17^h 10 »	vollständig	stark	wenig	—	—	—
20^h 40 »	»	vollständig	mäßig	—	—	—
24^h	»	»	»	—	—	—

6b. Carvenon.

Konzentration Gramm im Liter	0,64	0,61	0,54	0,48	0,41	0,34
Ablesungszeit:						
2^h 30 Min.	—	—	—	—	—	—
4^h 10 »	—	—	—	—	—	—
17^h 10 »	stark	wenig	—	—	—	—
20^h 40 »	vollständig	mäßig	—	—	—	—
24^h	»	»	—	—	—	—

6c. Dihydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,61	0,54	0,48	0,41	0,32
Ablesungszeit:					
2h 30 Min.	—	—	—	—	—
4h 10 »	—	—	—	—	—
17h 10 »	vollständig	stark	—	—	—
20h 40 »	»	»	minimal	—	—
24h	»	»	wenig	—	—

6d. Menthenon.

Konzentration Gramm im Liter	0,82	0,73	0,64	0,55
Ablesungszeit				
2h 30 Min.	—	—	—	—
4h 10 »	—	—	—	—
17h 10 »	vollständig	stark	—	—
20h 40 »	»	»	minimal	—
24h	vollständig	vollständig	wenig	—

6e. Menthon.

Konzentration Gramm im Liter	0,41	0,36	0,32	0,27
Ablesungszeit				
2h 30 Min.	—	—	—	—
4h 10 »	—	—	—	—
17h 10 »	vollständig	stark	wenig	—
20h 40 »	»	»	»	—
24h	»	vollständig	mäßig	—

6f. Carvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,64	0,55	0,45	0,36
Ablesungszeit				
2h 30 Min.	—	—	—	—
4h 10 »	—	—	—	—
17h 10 »	stark	—	—	—
20h 40 »	vollständig	minimal	—	—
24h	»	wenig	—	—

6g. Tetrahydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,32	0,27	0,23	0,18
Ablesungszeit				
2h 30 Min.	—	—	—	—
4h 10 »	—	—	—	—
17h 10 »	mäßig	—	—	—
20h 10 »	stark	minimal	—	—
24h	vollständig	wenig	—	—

7a. Carvenon.

Konzentration Gramm im Liter	0,61	0,54	0,48	0,40
Ablesungszeit				
11h 40 Min.	minimal	—	—	—
14h	wenig	—	—	—
18h 20 »	mäßig	—	—	—
21h	»	—	—	—
22h	»	—	—	—

7b. Carvotanazeton.

Konzentration Gramm im Liter	0,36	0,32	0,27	0,23
Ablesungszeit				
11h 40 Min.	—	—	—	—
14h	—	—	—	—
18h 20 »	minimal	—	—	—
21h	wenig	—	—	—
22h	»	—	—	—

7c. Tetrahydrocarvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,32	0,27	0,23	0,18
Ablesungszeit				
11h 40 Min.	—	—	—	—
14h	wenig	—	—	—
18h 20 »	»	—	—	—
21h	»	—	—	—
22h	mäßig	minimal	—	—

7d. Carvon.

Konzentration Gramm im Liter	0,64	0,55	0,45	0,36
Ablesungszeit				
11 h 40 Min.	—	—	—	—
14 h	wenig	—	—	—
18 h 20 »	mäßig	minimal	—	—
21 h	»	»	—	—
22 h	»	wenig	—	—

8a. Kampfer (gesättigte Lösung).

In % der Sättigung.	82	73	64	55	45
Konzentration berechn. aus Tab. 8 Gramm im Liter	1,40	1,24	1,09	0,94	0,77
Ablesungszeit					
12 h 30 Min.	vollständig	vollständig	—	—	—
14 h 40 »	»	»	wenig	—	—
19 h 10 »	»	»	mäßig	—	—
21 h 40 »	»	»	stark	minimal	—
23 h	»	»	»	wenig	—

8b. Kampfer (bekannte Lösung).

Konzentration Gramm im Liter	0,91	0,82	0,73	0,64	0,55
Ablesungszeit					
12 h 30 Min.	—	—	—	—	—
14 h 40 »	—	—	—	—	—
19 h 10 »	minimal	—	—	—	—
21 h 40 »	wenig	—	—	—	—
23 h	mäßig	—	—	—	—
37 h	vollständig	mäßig	wenig	—	—

8c. Borneol.

Konzentration Gramm im Liter	0,41	0,36	0,32	0,27	0,21
Ablesungszeit 12h 30 Min.	—	—	—	—	—
14h 40 »	minimal	—	—	—	—
19h 10 »	wenig	—	—	—	—
21h 40 »	mäßig	wenig	—	—	—
23h	»	»	—	—	—
37h	vollständig	stark	wenig	—	—

8d. Menthol.

Konzentration Gramm im Liter	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,09
Ablesungszeit 12h 30 Min.	—	—	—	—	—	—
14h 40 »	minimal	—	—	—	—	—
19h 10 »	wenig	minimal	—	—	—	—
21h 40 »	mäßig	wenig	—	—	—	—
23h	»	»	—	—	—	—
37h	vollständig	mäßig	mäßig	—	—	—

8e. Thymol (gesättigte Lösung).

In % der Sättigung	91	45	28
Konzentration berechnet aus Tabelle 11 Gramm im Liter	0,78	0,38	0,24
Ablesungszeit: 12h	Blutkörperchen stark koaguliert und hämolysiert	vollständig	vollständig

8f. Thymol.

Konzentration Gramm im Liter	0,31	0,29	0,25	0,22	0,18	0,15	0,11
Ablesungszeit: 12h 30 Min.	vollständig	vollständig	vollständig	vollständig	vollständig	stark	—
14h 40 »	»	»	»	»	»	vollständig	—
19h 40 »	»	»	»	»	»	»	—
21h 40 »	»	»	»	»	»	»	wenig
23h	»	»	»	»	»	»	»

8g. Tetrahydrocarvon (als Kontrolle).
Grenzwert lag zwischen 0,27 und 0,23 g im Liter.

9a. Thymol.

Konzentration Gramm im Liter	0,15	0,13	0,116	0,10	0,087	0,073
Ablesungszeit:						
15 h 15 Min.	vollständig	stark	wenig	—	—	—
20 h 15 »	»	vollständig	»	—	—	—
24 h 25 »	»	»	stark	minimal	—	—

9b. Kampfer (gesättigte Lösung).

In % der Sättigung	64	55	45	36
Konzentration Gramm im Liter (ber.)	1,09	0,94	0,77	0,61
Ablesungszeit:				
15 h 15 Min.	wenig	—	—	—
20 h 15 »	mäßig	wenig	—	—
24 h 25 »	stark	mäßig	—	—

9c. Borneol.

Konzentration Gramm im Liter	0,36	0,32	0,27
Ablesungszeit:			
15 h 15 Min.	—	—	—
20 h 15 »	—	—	—
24 h 25 »	wenig	—	—

9d. Menthol.

Konzentration Gramm im Liter	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11
Ablesungszeit					
15 h 15 Min.	minimal	—	—	—	—
20 h 18 »	wenig	—	—	—	—
24 h 25 »	mäßig	wenig	—	—	—

9e. Menthon.

Konzentration Gramm im Liter	0,46	0,41	0,36	0,32	0,27
Ablesungszeit					
15 h 15 Min.	vollständig	wenig	wenig	—	—
20 h 15 »	»	stark	mäßig	—	—
24 h 25 »	»	vollständig	stark	wenig	—

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät.

Experimentelle Beiträge zur Theorie der Ringerschen Flüssigkeit.

Von

R. Boehm.

(Mit 1 Figur und 7 Kurven.)

Inhaltsübersicht.

Die sehr umfangreiche Literatur über das Verhalten des Froschherzens gegen die Ringersche Flüssigkeit und ihre Bestandteile ist erst kürzlich von R. Tigerstedt[1]) so umfassend bearbeitet worden, daß ich an dieser Stelle im Interesse der Kürze von historischen Vorbemerkungen absehen kann.

Bei den Untersuchungen, über welche ich im folgenden berichte, haben sich einzelne, wie ich glaube, beachtenswerte Gesichtspunkte für die Beurteilung der im Herzen bei reiner Salzdiät sich abspielenden Vorgänge ergeben.

Als Versuchsobjekte dienten ausschließlich die Herzen aus Ungarn bezogener Eskulenten. Nach Einbindung der Reservoirkanüle (vgl. unten) von einer Aorta aus in den Ventrikel und Anlegung der erforderlichen Ligaturen wurde das Herz mit den Vorhöfen zusammen herauspräpariert, in eine feuchte Kammer gebracht, und verzeichnete dann mit Hilfe des üblichen Hebelapparates die systolischen Verkürzungen 10mal vergrößert auf dem Kymographion. Das Herz arbeitete gegen den Druck einer Flüssigkeitssäule von etwa 3 cm Höhe; während der einzelnen Versuche wurde der Druck möglichst konstant erhalten. Die Herzen hatten also stets eine nur geringe Arbeit zu leisten, ein Punkt, der beim Vergleich mit den Ergebnissen nach anderen Methoden (z. B. der manometrischen) angestellter Versuche sehr ins Gewicht fällt.

Die Methodik war für meine Zwecke insbesondere zwei Anforderungen anzupassen; die Beobachtungen mußten auf längere Zeiträume (12—36 Stunden) ausgedehnt werden, und es war ein Verfahren erforderlich, das Herz beliebig lange mit verschiedenen Salzlösungen ohne mechanische Schädigung durchspülen zu können. Das erstere dieser Postulate wird einerseits dadurch erreicht, daß man dem Organ eine möglichst geringe Arbeit aufgibt; andererseits ist es unerläßlich, Bakterien nach Möglichkeit fernzuhalten und bei Herstellung der Apparatur und der Präparate unter aseptischen Kautelen zu arbeiten, was im einzelnen hier nicht ausgeführt zu werden braucht. Außerdem ist selbstverständlich während der ganzen Versuchsdauer das Herz gleichmäßig mit Sauerstoff oder Luft zu versorgen.

Zur Spülung des Herzens habe ich mich der in Fig. 1 abgebildeten Kanüle bedient[2]).

---

1) Tigerstedt, Die chemischen Bedingungen für die Entstehung des Herzschlages. Ergeb. der Physiol. **12**, 269; vgl. auch O. Langendorff, Herzmuskel und intrakardiale Innervation. Ebenda **2**, 263.

2) Die Kanüle wurde vom Univ.-Mechaniker H. Heder konstruiert.

Die Kanüle besteht aus einer Glasröhre, 8—9 mm im Lichten, 7,3 cm lang, wovon die unteren 1,5 cm zur zylindrischen Spitze (äußerer Durchmesser 1,8—2 mm) ausgezogen sind. Die Oberfläche dieses in den Ventrikel einzubindenden Teils ist matt geätzt, um das Abrutschen der Ligatur zu verhindern. 2,5 cm über dem Ausfluß ist an dem weiten Teil der Kanüle ein kurzes horizontales Rohr (Lumen 3 mm) angeschmolzen; von der Ansatzstelle dieses Horizontalstückes, das mit dem Reservoirteil der Kanüle nicht kommuniziert, führt eine feine Glasröhre bis ans Ende des engeren Teils — der eigentlichen Kanüle. Die Speisungsflüssigkeit fließt also aus dem Reservoirteil, das enge Glasrohr umspülend ins Herz, bei dessen Systole sodann ein Teil des Herzinhaltes durch das zentrale enge Glasrohr in das horizontale Ansatzrohr gelangen muß und von da abfließen kann. Letzteres wird mit einem Stück Kautschukschlauch verbunden; durch Verschluß desselben mit einer Serrefine wird die Spülung des Herzens unterbrochen, das dann, wie bei der Suspension an der einfachen Straubschen Kanüle, weiterarbeitet.

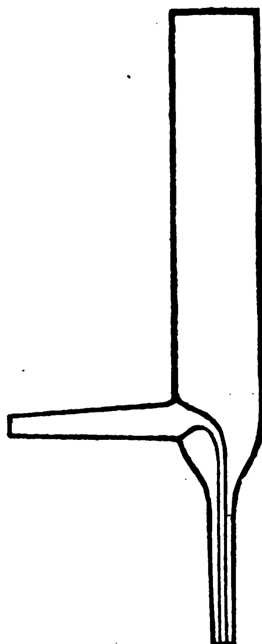


Fig. 1.

Die Durchspülung des Herzens mit Hilfe dieser Kanüle dauert auch dann noch fort, wenn Stillstand des Ventrikels eingetreten ist, so lange das Flüssigkeitsniveau im Reservoirteil über dem horizontalen Ausflußrohr steht; man hat es so in der Hand, auch das ruhende Herz beliebig lange mit einer Lösung auszuwaschen, und kann das Tempo der Spülung durch Änderung des Niveau im Reservoirteil regulieren. Die Spülung erstreckt sich auch auf die Atrien. So lange das Herz kräftig arbeitet, gelangt nur wenig von seinem Inhalt in die Vorhöfe. Sobald aber die Ventrikelsystole sehr schwach wird oder aufhört, füllen sich die Atrien — gleichviel, ob sie noch pulsieren oder nicht — infolge Offenbleibens der Atrioventrikularklappen, und mit dem Ventrikelinhalt muß natürlich bei der Spülung auch der Inhalt der Vorhöfe erneuert werden. Man kann endlich jeden Augenblick den Herzinhalt fast bis auf den letzten Tropfen so entleeren und für die Untersuchung gewinnen, daß man ihn mittels einer geeigneten, in den Kautschukschlauch am Horizontalstück eingeschobenen Pipette aussaugt.

Die Brauchbarkeit der beschriebenen Kanüle setzt eine gewisse

Größe des Herzens voraus, wie sie erst bei größeren Fröschen von 80—100 g Körpergewicht zu erwarten ist. Bei der Präparation ist auf möglichste Entfernung von Blutresten und Gerinnseln durch Spülung mit Ringerscher Flüssigkeit schon vor Einführung der Kanüle zu achten, die dann nur so tief eingebunden wird, daß der Ventrikel bei der Systole nicht an das Kanülenende anstößt, wofür das systolische Volumen des betreffenden Herzens einen Maßstab gibt.

1. Kapitel.

Die Wirkung der Spülung des Herzens mit Ringerscher Flüssigkeit von verschiedenem Bikarbonatgehalt.

Ein bei der Präparation makroskopisch blutfrei gespültes Herz arbeitet, einmal mit R. Fl.[1]) beschickt, mit dieser ersten Füllung viele Stunden andauernd und gleichmäßig. Normale Herzen können so, wie längst bekannt, 48 Stunden und länger zu einwandfreien Beobachtungen dienen.

Zum Vergleich mit der Wirkung ähnlicher Eingriffe auf die Leistungsfähigkeit des Herzens war es zunächst notwendig, zu erfahren, in welchem Umfang die Herztätigkeit bei der beschriebenen Versuchsanordnung beeinflußt wird, wenn man den Herzinhalt (R. Fl.) stetig erneuert, das Herz also längere Zeit mit R. Fl. durchspült.

Bei solchen Versuchen ist zu berücksichtigen, daß man es nicht immer mit ganz normalen Herzen zu tun hat, und Veränderungen in ihrem Verhalten nicht ohne weiteres dem vorgenommenen Eingriff zuschreiben darf. Die hier verwerteten Versuche sind zum größten Teil in den Herbstmonaten (September bis Dezember) und im Frühjahr angestellt. Organe, die schon zu Beginn des Versuchs irregulär arbeiteten, wurden verworfen. Trotzdem machten sich auch so noch Verschiedenheiten bemerklich. Im vorliegenden Falle sind aber nach meiner Meinung insbesondere diejenigen Fälle maßgebend, in welchen der Eingriff die geringste Veränderung bewirkte. Als Maßstab der durch die Spülung verursachten Schädigung habe ich die Amplitüde der Systole benützt, wobei Abnahme oder Zunahme nur dann in Rechnung gezogen wurden, wenn sie bei annähernd gleichbleibender Schlagzahl erfolgten.

1) R. Fl. bedeutet hier und im folgenden Ringersche Flüssigkeit von der Zusammensetzung: 7,0 NaCl; 0,2 $CaCl_2$; 0,1 KCl; 0,1 $NaHCO_3$ auf 1 l Leitfähigkeitswasser. Wo von dieser Zusammensetzung abgewichen ist, wird es hinter R. Fl. vermerkt.

Tabelle 1 (S. 235) bringt die Zusammenfassung der Ergebnisse von zehn Spülungsversuchen, die mit R. Fl. von wechselndem Gehalt an Bikarbonat (0,1; 0,03; 0,02; 0,015 und 0,01 pro Mille) ausgeführt worden sind.

Längere Spülung mit R. Fl. führte also in allen Versuchen zu einer mehr oder weniger erheblichen Abnahme der Amplitüden, niemals aber zur Sistierung der Ventrikeltätigkeit.

Der Einfluß des Gehaltes an Bikarbonat tritt zwar bei genauerer Durchsicht der Tabelle zugunsten der stärkeren Konzentrationen deutlich hervor, ist aber, insbesondere beim Vergleich der Werte für 0,03 und 0,1 pro Mille nicht so bedeutend als man es hätte vermuten können. Die Abnahmen der Leistungen des Herzens im Laufe der ersten drei Stunden der Spülung waren für die stärkeren Konzentrationen sehr gering.

Es ließ sich leicht nachweisen, daß dem Herzen durch die Spülung bis zuletzt Spuren organischer Substanz entzogen werden. Erhitzt man den Verdampfungsrückstand der aufgesammelten Spülflüssigkeiten in einer Porzellanschale vorsichtig zum Glühen, so schwärzt er sich stets unter Auftreten des Geruches nach verkohlendem Eiweiß. Quantitativ ließ sich die Menge der so ausgelaugten Substanzen wegen der Anwesenheit der Chloride der R. Fl. nicht bestimmen.

Es liegt nahe, die Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens auf den bei der Spülung erlittenen Verlust an organischer Substanz zu beziehen. Daß dies aber nicht die alleinige Ursache der nach der Spülung hervortretenden Schädigung sein kann, ergibt sich daraus, daß die Unterbrechung der Spülung stets von einer mehr oder weniger weitgehenden Erholung des Herzens gefolgt ist, ohne daß ihm ein Ersatz für die verlorenen Stoffe geboten zu werden braucht. Ich habe in den meisten der in Tabelle 1 zusammengestellten Versuche das Herz nach Unterbrechung der Spülung weiter beobachtet; die Amplitüde stieg dabei in

Versuch	1	(Spülung 12^h)	nach	weiteren	12^h	von	52—100 %	der Norm,
»	2	» 12^h	»	»	11^h	»	62—100 %	» »
»	3	» 3^h	»	»	8^h	»	62—73 %	» »
»	4	» 21^h	»	»	18^h	»	23—59 %	» »
»	6	» 11^h	»	»	10^h	»	35—56 %	» »
»	7	» 3^h	»	»	10^h	»	23—80 %	» »
»	8	» 9^h	»	»	15^h	»	35—57 %	» »
»	9	» 3^h	»	»	7^h	»	15—54 %	» »

Tabelle 1.

Einfluß längerer Spülung des Herzens mit Ringerscher Flüssigkeit von verschiedenem Gehalt an Bikarbonat auf die Amplitüde der Ventrikelsystole.

Versuchs-nummer und Datum	Gehalt der R. Fl. an Bikarbonat pro 1000 ccm	Dauer der Spülung	Volumen der durch-gespülten R. Fl.	Amplitüden in mm
1.				normal 21
17. X. 13	0,1	12^h	925 ccm	nach 1^h 21 (100 % d. Norm)
				» 3^h 18 (85 » » »)
				» 5^h 16 (76 » » »)
				» 12^h 11 (52 » » »)
2.				normal 16
20. X. 13	0,1	12^h	955 ccm	nach 1^h 19 (118 % d. Norm)
				» 3^h 17 (106 » » »)
				» 6^h 13 (81 » » »)
				» 12^h 10 (62 » » »)
3.				normal 37
6. XI. 12	0,03	3^h	250 ccm	nach 1^h 28 (75 % d. Norm)
				» 3^h 23 (62 » » »)
4.				normal 17
19. IX. 13	0,03	21^h	420 ccm	nach 1^h 15 (88 % d. Norm)
				» 3^h 16 (94 » » »)
				» 6^h 13 (76 » » »)
				» 12^h 8 (49 » » »)
				» 20^h 4 (23 » » »)
5.				normal 25
23. IX. 13	0,03	12^h	495 ccm	nach 1^h 23 (92 % d. Norm)
				» 3^h 18 (72 » » »)
				» 5^h 18 (72 » » »)
				» 10^h 13 (52 » » »)
6.				normal 23
29. X. 12	0,02	11^h	555 ccm	nach 1^h 18 (78 % d. Norm)
				» 3^h 17 (74 » » »)
				» 11^h 8 (35 » » »)
7.				normal 40
4. X. 12	0,02	3^h	285 ccm	nach 1^h 29 (70 % d. Norm)
				» 3^h 9,5 (23 » » »)
8.				normal 14
31. X. 12	0,015	9^h	?	nach 1^h 14 (100 % d. Norm)
				» 3^h 13 (93 » » »)
				» 9^h 5 (35 » » »)
9.				normal 30
5. XI. 12	0,015	3^h	250 ccm	nach 1^h 11 (34 % d. Norm)
				» 3^h 4,5 (15 » » »)
10.				normal 28
2. XI. 12.	0,010	5^h	315 ccm	nach 1^h 13 (46 % d. Norm)
				» 3^h 7 (25 » » »)
				» 5^h 3 (11 » » »)

2. Kapitel.

Die Bedeutung des Bikarbonats in der Ringerschen Flüssigkeit.

Man kann sich leicht davon überzeugen, daß es unter den durch unsere Versuchsanordnung dem Herzen auferlegten Arbeitsbedingungen für die Leistungsfähigkeit und Ausdauer des Herzens ziemlich gleichgültig ist, ob man es nach der Präparation mit der gewöhnlich gebrauchten oder mit bikarbonatfreier R. Fl. weiter arbeiten läßt, vorausgesetzt, daß die zuerst in das Herz gebrachte Salzlösung nicht erneuert wird. Geschieht letzteres, so kann schon nach einmaligem Wechsel eine Depression der Amplitüde der Vs.[1]) erfolgen; sicher ist dies der Fall, wenn der Wechsel in kürzeren Intervallen sich mehrmals wiederholt; wird vollends das Herz nach der Präparation dauernd mit bikarbonatfreier R. Fl. durchspült, so beobachtet man eine ungleich viel raschere Abnahme der Amplitüden als bei Verwendung bikarbonathaltiger R. Fl. In der Mehrzahl der Versuche war die Ventrikeltätigkeit nach 2—3 Stunden entweder erschöpft oder auf Amplitüden von wenigen Millimetern herabgesunken; zuweilen war dies auch nach 5—6 Stunden noch nicht der Fall. Neben der Abnahme der Amplitüden machten sich in der Regel früher oder später Veränderungen der Schlagzahl, meistens Halbierung derselben bemerklich. So lange die Frequenz auf der normalen Höhe blieb, sank die Amplitüde stetig. Durch den Frequenzwechsel wird diese Stetigkeit unterbrochen; die Amplitüden steigen wieder. Namentlich, wenn diese häufig durch Alternation eingeleiteten Rhythmusstörungen erst später auftreten, wird dadurch, daß sie sich in kürzeren oder längeren Perioden wiederholen, die völlige Erschöpfung des Ventrikels oft sehr verzögert. Die Vorhofstätigkeit wurde durch die Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. niemals aufgehoben. Da das Hauptgewicht bei diesen Versuchen auf andere Dinge fällt, sollen die auf die zuletzt berührten Erscheinungen bezüglichen näheren Daten erst am Schluß dieses Abschnitts tabellarisch mitgeteilt werden.

---

1) Vs. bedeutet hier und anderwärts Ventrikelsystole; As. Vorhofssystole.

Es war nach den Beobachtungen von Merunowicz[1]), Gaule[2]), Göthlin[3]) u. a. zu erwarten, daß die durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. bewirkte Schädigung oder Erschöpfung des Ventrikels durch Zufuhr von Bikarbonat wieder zu beseitigen ist. Füllt man das Herz nach Unterbrechung der Spülung mit R. Fl. (mit 0,1 pro Mille Bikarbonat), so kehrt die Ventrikeltätigkeit, auch wenn sie lange Zeit ganz sistiert war, in der Tat in kurzer Zeit wieder, die Amplitüden steigen in steiler Treppe an, und schon nach etwa 5 Minuten ist die normale, zuweilen auch eine übernormale Schlaghöhe erreicht. Anfangs schlägt der Ventrikel häufig mit halber und erst nach einiger Zeit mit normaler Frequenz. In dieser eklatanten Weise erfolgte aber die Erholung nur bei dem Bikarbonatgehalte von 0,1 pro Mille, bei schwächeren Bikarbonatkonzentrationen von 0,075 pro Mille abwärts kann es 1 bis 3 Stunden dauern, ehe die normalen Verhältnisse annähernd wieder erreicht sind. In diesem Falle kommt also der Einfluß der Bikarbonatkonzentration der R. Fl. viel mehr zur Geltung als es bei den eingangs mitgeteilten Spülungsversuchen mit R. Fl. von verschiedenem Bikarbonatgehalt der Fall war.

Es stellte sich nun aber ferner auch hier wieder heraus, daß die durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. gesetzte Schädigung in weiten Grenzen spontan-reversibel ist: das mehr oder weniger erschöpfte Herz erholt sich nach Unterbrechung der Spülung ohne weiteres von selbst bis oder nahezu bis zur Wiedererlangung der normalen Amplitüde und Frequenz. Der Versuch ist oft von mir mit in der Hauptsache gleichem Ergebnis wiederholt worden. Besonders ist zu betonen, daß ein so wiederhergestelltes Herz viele Stunden lang normal und gleichmäßig weiterarbeitet, so lange man ihm den Inhalt beläßt, mit welchem es sich erholt hat. Die wichtigeren Daten von 16 solchen Experimenten sind in Tabelle 2 (S. 238) zusammengefaßt und die Versuche nach abnehmender Vollständigkeit der Erholung (vgl. Spalte 6) angeordnet. Unter anderem ist ersichtlich, daß sich ein Herz auch nach 6stündigem Auswaschen mit bikarbonatfreier R. Fl. noch bis zu 67 % der normalen Amplitüde erholen kann.

1) Sitzungsberichte der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften, math.-phys. Kl. 1 75, 252.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1878, 291.

3) Skand. Arch. f. Physiol. 12, 1.

Tabelle 2.

Spontane Erholung nach Spülung mit bikarbonatfreier Ringerscher Flüssigkeit.

Datum	Dauer der Spülung	Normale Amplitüde	Minimum der Amplitüde nach der Spülung	Bei der Erholung wieder erreicht		
				Amplitüde in mm	in Proz. der Norm	nach wieviel Stunden?
14. X. 13	2h	33	5	35	106	4h
16. X. 13	2h 30′	24	5	24	100	4h
21. X. 12	1h	26	5,5	26	100	3h
1. X. 12	1h 30′	50	19	49	98	5h 30′
29. IX. 12	1h 36′	42	8	39	93	9h
22. X. 12	1h 30′	38	5	35	92	3h
23. X. 12	1h	24	0	22	91	4h
19. X. 12	1h 35	29	2	24	82	3h 15′
18. X. 12	1h 35′	25	0	19	76	5h
11. XI. 12	3h	31	0	23	74	6h
30. IX. 12	2h 30′	56	0	38	67	4h 30′
13. X. 12	6h	28	4	19	67	4h
27. IX. 13	1h 10′	33	2	21	63	7h
26. IX. 13	2h	20	1	11	55	5h 30′
9. X. 12	6h 33′	29	0	15	51	19h
11. XI. 12	3h	25	0	10	40	9h

Es ergab sich außerdem schon bei den ersten Versuchen dieser Reihe, daß der Inhalt des nach vorhergehender Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. spontan wiedererholten Herzens, dem noch arbeitenden Organ entnommen, durch Rosolsäure stets mehr oder weniger rot gefärbt wurde und demnach die Konzentration der Hydroxyljonen im arbeitenden Herzen zugenommen hatte. Dieser Befund machte es wahrscheinlich, daß das Herz imstande ist, sich in seinem Inhalt mangelndes Alkali bei seiner Tätigkeit wieder zu verschaffen.

Zur Prüfung dieser Annahme und der Einwände, die dagegen erhoben werden können, waren methodische Vorsichtsmaßregeln und einige Vorversuche nötig. Hierüber soll berichtet werden, ehe auf die einschlägigen Versuchsresultate näher eingegangen wird.

Zu allen Versuchen wurden — einschließlich der Spülkanüle — nur gut gedämpfte Geräte aus Jenaer Glas benutzt. Alle Lösungen ließ ich aus chemisch reinen Chemikalien und Leitfähigkeitswasser herstellen. Von Kalziumchlorid wurde nur das kristallisierte Präparat mit 6 Mol. Kristallwasser, niemals das geglühte verwendet, das bekanntlich immer mehr oder weniger alkalisch reagiert.

Zur Prüfung und annähernden quantitativen Schätzung der Alkalinität bediente ich mich der Indikatorenmethode. Es ist im vorliegenden Falle ein großer Vorteil, daß man es mit farblosen, wasserklaren Lösungen zu tun hat, die außer Mineralsalzen nur Spuren organischer Substanz enthalten; dem steht allerdings der Nachteil gegenüber, daß zur Prüfung in jedem Versuch nur das kleine Volumen von 1 ccm Flüssigkeit zur Verfügung steht. Wenn auch unter diesen Umständen genauere quantitative Bestimmungen nicht möglich sind, so gestattet doch die große Empfindlichkeit des Indikators, zu brauchbaren Schätzungswerten zu gelangen.

In R. Fl. läßt Natriumbikarbonat noch bei einer Konzentration von 0,005 zu 1000 auf Zusatz von Rosolsäure ganz deutlich Rosafärbung erkennen. Bei Vorversuchen, die Reaktion meinen Zwecken anzupassen, ergab sich, daß man die Konzentration der Indikatorlösung zweckmäßig auf $^1/_{10}$ der von Salm angegebenen verringert (0,02 g Rosolsäure, 30,0 g Alkohol, 15,0 g Wasser). Von dieser Lösung setzte ich stets 2 Tropfen aus einer Tropfflasche einem Kubikzentimeter der zu prüfenden, in kleinen Reagenzgläsern von 1 cm Durchmesser befindlichen Flüssigkeit zu. Zum Vergleich diente eine Skala von 4 Lösungen, die außer den übrigen Salzen der R. Fl. 0,05, 0,03, 0,02 uud 0,01 g Natriumbikarbonat pro Liter enthielten. Je 1 ccm dieser Lösungen wurde gleichzeitig mit dem zu prüfenden Herzinhalt mit je 2 Tropfen des Indikators versetzt. Auf die atmosphärische Kohlensäure ist bei Anstellung dieser Reaktionen keine besondere Rücksicht genommen worden. Alle Flüssigkeiten befanden sich in Flaschen, die nur mit Stöpseln, nicht mit Natronkalkröhren gut verschlossen waren; sie konnten also dem Partiardruck in der Luft entsprechend etwas Kohlensäure aus dieser aufnehmen.

Rosolsäure bewirkt in ganz neutralen Flüssigkeiten ($H^{\cdot} = 10^{-7}$ n) eine rosarote Färbung. Bei geringem Übergewicht der $H^{\cdot}$-Ionen) schlägt die Farbe sehr scharf erkennbar nach hellbräunlich um; (bei der von mir benutzten Konzentration des Indikators war sie in diesem Bereiche bräunlichgelb bis hellgelb). Bei Verwendung ganz neutraler Salzlösungen, die von vornherein mit Rosolsäure sich rosa färben, wäre es nicht so leicht gewesen, immer sofort zu erkennen, ob in der betreffenden Tätigkeitsperiode die Azidität des Herzinhaltes sich verändert hatte. Die Spülung des Herzens mit einer durch Kohlensäure ganz schwach sauren bikarbonatfreien R. Fl. war daher gerade vorteilhaft, weil sie den Umschlag der Reaktion sicher erkennen ließ, der um so entscheidender war, als ihm auch noch die bei der Herztätigkeit gebildete Kohlensäure entgegenwirkte.

Zunächst fragt es sich nun, ob die nach längerer Erholung des durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. erschöpften Herzens wieder auftretende Alkalinität des Herzinhaltes von Blutresten herrühren kann, die trotz der Spülung im Herzen zurückgeblieben sind.

Fängt man während der Spülung die Spülflüssigkeit aus dem Herzen in gesonderten Portionen von 20—30 ccm auf, so bildet sich immer nur in der ersten, einer Spülungsdauer von 10—15 Minuten entsprechenden Portion nach längerem Stehen ein geringer Bodensatz von roten Blutkörperchen. Während dieser ersten Periode kann man auch bei der Prüfung mit Rosolsäure noch Rosafärbung konstatieren, was niemals mehr gelingt, wenn die Spülung länger als 15 Minuten gedauert hat. Das bei der Präparation schon gespülte Herz enthält also zunächst in der Tat noch Blutreste, von denen die Reaktion der ersten Spülflüssigkeiten herrühren kann.

Ob aus der gleichen Quelle auch noch während der weiteren Spülung Alkali in den Herzinhalt übergeht, dafür liegen zunächst keine Anhaltspunkte vor. Ich habe öfters die späteren Anteile der Spülflüssigkeit in Platinschalen auf ein Fünftel ihres Volumens eingeengt und auch mit den so konzentrierten Salzlösungen keine Rotfärbung durch Rosolsäure nachweisen können. Aber auch wenn dies der Fall gewesen wäre, hätte man daraus allein nicht folgern dürfen, daß Blutreste die Ursache waren, denn das Alkali konnte ebensogut von der Substanz des Herzmuskels abgegeben worden sein.

Durch einfache Versuche kann man sich nun leicht darüber informieren, in welchem Maße (unter Anwendung der bei meinen Versuchen benutzten Farbenskala) bikarbonatfreie R. Fl. durch Mischung mit bestimmten Mengen frischen Froschblutes alkalisch wird. Herr Privatdozent Dr. Gros hatte die Güte, die folgenden hierauf bezüglichen Versuche auf meine Veranlassung auszuführen.

In Wägegläschen wurden je 20 ccm bikarbonatfreier R. Fl. abgewogen, in dieser Flüssigkeit aus dem frisch getöteten Frosch 5—6 Tropfen Blut aufgefangen und dann wieder gewogen. Nach einiger Zeit gerinnt diese Mischung; es wird dann mit einem Glasstab umgerührt und zentrifugiert und die Alkalinität des Zentrifugates (1 ccm) mit Rosolsäure bestimmt. Diese Stammlösung wird sodann so oft jedesmal mit dem gleichen Volumen bikarbonatfreier R. Fl. verdünnt, bis Rosolsäure schwach saure Reaktion anzeigt; der Versuch wurde dreimal mit dem Blute von drei verschiedenen Eskulenten angestellt. Als Skala dienten die Lösungen:

I = 0,05 ‰ $NaHCO_3$
II = 0,03 » »
III = 0,02 » »
IV = 0,01 » »
V = 0,00 » »

1. 0,44 g Blut.

Stammlösung	(2,15 % Blut)	entspricht	den Skalenteilen	I—II
I. Verdünnung	(1,08 » »)	»	» »	II
II. »	(0,54 » »)	»	» »	III
III. »	(0,27 » »)	»	» »	IV
IV. »	(0,14 » »)	»	» »	IV—V
V. »	(0,07 » »)	»	» »	V

Die Grenze der Nachweisbarkeit lag also zwischen 0,14—0,07 % Blut.

2. 0,46 g Blut.

Stammlösung	(2,24 % Blut)	entspricht	den Skalenteilen	I—II
I. Verdünnung	(1,12 » »)	»	» »	II—III
II. »	(0,56 » »)	»	» »	III—IV
III. »	(0,28 » »)	»	» »	IV—V
IV. »	(0,14 » »)	»	» »	IV—V
V. »	(0,07 » »)	»	» »	V

Die Grenze der Nachweisbarkeit lag also zwischen 0,14—0,07 % Blut.

3. 0,38 g Blut.

Stammlösung	(1,86 % Blut)	entspricht	den Skalenteilen	I—II
I. Verdünnung	(0,93 » »)	»	» »	II—III
II. »	(0,46 » »)	»	» »	III—IV
III. »	(0,23 » »)	»	» »	IV—V
IV. »	(0,12 » »)	»	» »	IV—V
V. »	(0,06 » »)	»	» »	V

Die Grenze der Nachweisbarkeit lag also zwischen 0,12—0,06 % Blut.

4. 0,095 g Blut in 20 ccm bikarbonatfreier R. Fl., entsprechend 0,47 % Blut, entsprach den Skalenteilen III—IV.

5. 0,053 g Blut in 30 ccm bikarbonatfreier R. Fl., entsprechend 0,14 % Blut, entsprach den Skalenteilen IV—V.

Die Versuche 6 und 7 beziehen sich auf defibriniertes Froschblut. Von demselben wurde mittels einer feinen Pipette je 0,1 ccm abpipettiert, in Wägegläschen zu der bikarbonatfreien R. Fl. gegeben, drei Stunden unter häufigem Umschütteln stehen gelassen und dann zentrifugiert.

6. 0,1 ccm defibriniertes Blut in 20 ccm bikarbonatfreier R. Fl. (also 0,5 % Blut) entsprach den Skalenteilen III—IV.

7. 0,1 ccm defibriniertes Blut in 30 ccm bikarbonatfreier R. Fl. (also 0,33 % Blut) entsprach den Skalenteilen IV—V.

Etwas niedrigere Werte ergaben sich mit klarem, aus frischem Froschblut im Eisschrank spontan abgeschiedenem Serum.

0,5 % Serum	entsprach	dem Skalenteil	IV
0,3 » »	»	» »	IV—V
1,0 » »	»	» »	III—IV

Sowohl nach nachträglicher Verdünnung als auch, wenn man das Blut von vornherein im entsprechenden Verhältnis mit bikarbonatfreier R. Fl. behandelte, entsprach die durch 0,46—0,56 % Blut bewirkte Alkalinität den Stufen III (0,02 Bikarbonat) bis IV (0,01 Bikarbonat), wie sie auch in vielen meiner Versuche bei der Erholung des Herzens erreicht, oft auch noch übertroffen wurde. Bei der Blutmenge von 0,14 % lag die Reaktion auf Rosolsäure zwischen den Stufen IV (0,01 Bikarbonat) bis V (0 Bikarbonat), war aber eben noch deutlich positiv.

Um bikarbonatfreie R. Fl. auf eine Alkalinität, entsprechend 0,01—0,02 Bikarbonat zu bringen, sind also pro Kubikzentimeter 4,6—5,6 mg Blut (mit etwa 1,8—2,2 Millionen roter Blutkörperchen) erforderlich, während zur Erzielung einer eben noch positiven Rosolsäurereaktion 1,4 mg Blut (mit etwa 600000 roten Blutkörperchen) ausreichend sind.

Makroskopisch konnte ich nun in den gespülten Herzen, auch nachdem sie aufgeschnitten und ausgebreitet worden waren, Blutreste niemals auffinden. Es mußte daher versucht werden, durch die mikroskopische Untersuchung festzustellen, ob in dem verwickelten Spaltsystem des Organs noch Mengen von Blutkörperchen zu finden sind, die den soeben angegebenen Blutmengen entsprechen. Bei Vorversuchen ergab sich, daß die Zählung der Blutkörperchen auf folgende Weise geschehen kann. Das von der Kanüle abgenommene Herz wird mit der Schere auf einem Uhrglas in kleine Stückchen der Länge und Quere nach zerschnitten, diese mit 0,5 ccm R. Fl. und einigen kleinen Glasperlen in ein kleines Reagenzglas gebracht und längere Zeit gut durchgeschüttelt. Die Flüssigkeit färbte sich dabei niemals rot. Zur Kontrolle habe ich einzelne der bereits ausgeschüttelten Stückchen auch noch unter dem Mikroskop fein zerzupft und dabei nicht finden können, daß noch mehr Erythrocyten zum Vorschein kamen.

Von der Schüttelflüssigkeit werden nun mit einer feinen Pipette Proben entnommen und die darin enthaltenen roten Blutzellen mit Hilfe des bekannten Apparates gezählt. In jedem Versuch wurden fünf Zählungen vorgenommen, vor jeder Zählung von neuem geschüttelt. Die Resultate von sechs solchen Versuchen sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Die betreffenden Herzen hatten nach Unterbrechung der Spülung noch längere Zeit (bis 8 Stunden) gearbeitet. Am Ende des Versuchs wurde der Herzinhalt entleert und dann das Herz zerschnitten. In drei Versuchen war das Herz nur 15 Minuten lang, in zwei $2^1/_2$ Stunden lang, im letzten Versuche überhaupt nur bei

der Präparation gespült worden. Die angegebene Zahl der Erythrocyten ist das Mittel von je fünf Zählungen.

Tabelle 3.

Datum des Versuchs	Dauer der Spülung	Zahl der roten Blutkörperchen für das ganze Herz berechnet	Reaktion des Herzinhaltes auf Rosolsäure entsprechend pro Mille $NaHCO_3$
3. XI. 13	15′	16000	**0,05**—0,075
4. XI. 13	2h 30′	42000	0,01
5. XI. 13	2h 30′	12000	0,01—**0,02**
6. XI. 13	15′	42000	0,02—**0,03**
7. XI. 13	15′	18000	0,01—**0,02**
11. XI. 13	Nur bei der Präparation gespült	320000	0,01—**0,02**

Der letzte Versuch läßt deutlich genug den Einfluß der mangelnden Spülung an der Kanüle erkennen. Im übrigen kann ich die Fehlergrenzen der angewandten Zählungsmethode nicht genauer angeben. Aber auch wenn in den an der Kanüle gespülten Herzen das Zehnfache der gefundenen roten Blutkörperchen vorhanden gewesen wäre, würde sich in zwei der obigen Versuche erst die einem Kubikmillimenter oder Milligramm Blut ungefähr entsprechende Zahl von 420000 Erythrocyten ergeben, eine Blutmenge, welche nach den früher mitgeteilten Versuchen 1 ccm R. Fl. eine kaum mehr nachweisbare alkalische Reaktion verleiht, während in den betreffenden beiden Versuchen die Rosolsäurereaktion des Herzinhaltes 0,01, bzw. 0,02—**0,03** pro Mille Bikarbonat entsprach.

Durch die angestellten Beobachtungen ist die Annahme, daß für die Aziditätsänderung des Herzinhaltes bei der Erholung nach Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. Blutreste entscheidend sind, nicht zu stützen; wenn man sie fallen läßt, kann aber das Alkali nur aus der Substanz des Herzens in seinen Inhalt übergegangen sein.

Zunächst sollen die auf die Aziditätsänderungen bezüglichen Versuche genauer mitgeteilt und besprochen werden. Das Hauptresultat besteht, wie schon erwähnt, darin, daß der Inhalt des mit einer durch Kohlensäure ganz schwachsauren bikarbonatfreien R. Fl. gespülten Herzens nach Unterbrechung der Spülung, während sich das Organ von der durch die Spülung bedingten Störung seiner Tätigkeit erholt, wieder schwach alkalisch wird. Dieser Reaktionswechsel ist in den meisten Versuchen durch die Rosolsäurereaktion festgestellt

worden. Über die chemische Natur des den Wechsel bedingenden Alkali erfährt man hierbei nichts. Einigen Aufschluß geben hierüber die folgenden, noch nicht berührten Beobachtungen.

Mit Phenolphtalein (ein Tropfen der Lösung von 1 : 1000 Spiritus) direkt geprüft, geben die in Frage kommenden Herzinhalte niemals eine Färbung. Fand aber die Prüfung statt, nachdem die Flüssigkeit zuvor eine Stunde lang im kochenden Wasserbad erhitzt und dann wieder rasch abgekühlt worden war, so erfolgte stets Rosa- bis Rotfärbung. Die Reaktion gelangte also in den Bereich von $H^{\cdot} = 10^{-9}$n bis 10^{-10}n. Hiernach ist ein flüchtiges Alkali auszuschließen und das Vorhandensein eines Bikarbonats wahrscheinlich.

Inwieweit die Intensität der Rosolsäureaktion nicht vorher erhitzter Herzinhalte in den einzelnen Versuchen durch die vom Herzen produzierte Kohlensäure beeinflußt war, darüber kann ich nichts aussagen, weil der Gaswechsel des Herzens nicht untersucht worden ist; ich komme auf diesen Punkt unten nochmals zurück.

In Tabelle 4 sind die schon in Tabelle 2 enthaltenen 16 Versuche mit Rücksicht auf die hier in Betracht kommenden Punkte nochmals zusammengestellt. Die Spülung wurde in allen diesen Versuchen solange fortgesetzt, bis eine mehr oder weniger weitgehende Erschöpfung des Herzens eingetreten war. In der Tabelle sind die Versuche nach zunehmender Dauer der Spülung aneinandergereiht.

Tabelle 4.

Resultate der Prüfung des Herzinhaltes mit Rosolsäure nach Erholung von der durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. bewirkten Erschöpfung.

Dauer der Spülung	Durchgespülte ccm	Wie viele Stunden nach Unterbrechung der Spülung	Rosolsäurereaktion entsprechend ? pro Mille $NaHCO_3$
1^h	100	3	0.02
1^h	100	3	0,02
1^h	50	4	0,01
$1^h 10'$	65	7	0,02—0,03
$1^h 30'$	250	$5^h 30'$	0,01—0,02
$1^h 35'$	120	5	0.01—0,02
$1^h 35'$	150	$3^h 15'$	0,01—0,02
$1^h 36'$	150	9	0,02—0,03
2^h	75	$5^h 30'$	0.02
2^h		4	0.03
$2^h 30'$	425	$4^h 30'$	0,02
3^h		9	0,01—0,02
3^h	160	6	0,03
$4^h 40'$	410	14	0,01—0,02
6^h	481	4	0.02
$6^h 33'$	565	19	0,01—0,02

Die Tabelle zeigt, daß die Rosolsäurereaktion in allen Versuchen im Sinne einer Zunahme der Hydroxyljonen ausfiel und (auf pro Mille Bikarbonat bezogen) in den Grenzen von 0,01—0,03 schwankte: einmal wurde 0,01, sechsmal 0,01—0,02, fünfmal 0,02, zweimal 0,02—0,03 und zweimal 0,03 gefunden. Ein Einfluß der Dauer der Spülung oder der Zeit, während welcher das Herz nach Unterbrechung der Spülung bis zur Vornahme der Prüfung seines Inhalts arbeitete, ist aus der Tabelle nicht zu erkennen.

Es sind dann noch einige Versuche gemacht worden, um zu entscheiden, ob die Erschöpfung bei der Spülung überhaupt einen Einfluß auf das Endresultat hat. Das (wie auch in allen anderen Versuchen) schon bei der Präparation mit bikarbonatfreier R. Fl. gut ausgewaschene Herz wurde entweder an der Kanüle nur so lange mit dieser Salzlösung weitergespült, bis Proben der aufgefangenen Spülflüssigkeit auf Rosolsäure schwach sauer reagierten; oder es fand überhaupt an der Kanüle keine weitere Spülung des Herzens mehr statt und wurde der Herzinhalt nach Fertigstellung des Präparates nur noch zweimal erneuert.

Der Herzinhalt wurde untersucht, nachdem das Herz 5—8 Stunden lang weitergearbeitet hatte. Die kurzdauernde Spülung verursachte nur eine geringe vorübergehende Depression der Amplitüden, die im späteren Verlaufe der Versuche sogar über die Anfangswerte stiegen und dann stundenlang konstant blieben. Ich gebe nur die für die vorliegende Frage wichtigen Daten dieser Versuche an.

1. XI. 13. Dauer der Spülung 23′. Das Herz arbeitet nach Unterbrechung der Spülung noch 5 Stunden. Rosolsäurereaktion entspricht **0,02**—0,03 pro Mille $NaHCO_3$.

4. XI. 13. Dauer der Spülung 15′. Das Herz arbeitet nach der Unterbrechung des Spülens noch 6^h 17′. Rosolsäurereaktion entspricht **0,05**—0,075 pro Mille $NaHCO_3$.

7. XI. 13. Dauer der Spülung 15′. Das Herz arbeitet nach Unterbrechung der Spülung noch 6^h 17′. Rosolsäurereaktion entspricht 0,01—0,02 pro Mille $NaHCO_3$.

10. XI. 13. Das Herz wurde n u r b e i d e r P r ä p a r a t i o n gespült; an der Kanüle der Herzinhalt noch zweimal erneuert. Das Herz arbeitete dann noch $3^1/_2$ Stunden. Die Rosolsäurereaktion entspricht 0,02—**0,03** pro Mille $NaHCO_3$.

11. XI. 13. Behandlung des Herzens wie im vorigen Versuch. Das Herz arbeitete noch 8 Stunden. Die Rosolsäurereaktion entspricht 0,01—**0,02** pro Mille $NaHCO_3$.

Die hohe Alkalinität im zweiten der fünf vorstehend mitgeteilten Versuche steht nicht nur unter diesen, sondern auch unter allen meinen sonstigen sehr zahlreichen Versuchen so vereinzelt da, daß

ich diesem Falle kein besonderes Gewicht beimessen kann. Alle übrigen Resultate sprechen dafür, daß die vorangehende Erschöpfung des Herzens keinen Einfluß auf den Grad der erreichten Aziditätsreaktion ausgeübt hat.

Der Reaktionswechsel des Herzinhaltes kann an einem und demselben Herz mehrmals beobachtet werden. Zuerst wurde dies bei der weiteren Fortsetzung der Versuche vom 22. u. 23. X. 12 (vgl. Tabelle 2) konstatiert. Am 22. X. 12 hatte die erste nach dreistündiger Erholung vorgenommene Prüfung die Reaktion entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$ ergeben; hierauf wurde das Herz von neuem 10 Minuten lang gespült und 3 Stunden nach Unterbrechung der zweiten Spülung wiederum die 0,02 pro Mille $NaHCO_3$ entsprechende Alkalinität konstatiert. Ganz analog verlief der Versuch vom 23. X. 12, wo zweimal, das erstemal nach vierstündiger, das zweitemal (nach Einschaltung einer zweiten Spülung von 15 Minuten Dauer) nach 6stündiger Erholung die gleiche Reaktion entsprechend 0,01 pro Mille $NaHCO_3$ gefunden wurde.

Bei einem späteren Versuch am 24. X. 13 verfuhr ich folgendermaßen: Nachdem das Herz an der Kanüle nur solange gespült worden war, bis eine Probe der Spülflüssigkeit schwach sauer reagierte, wurde die Spülung unterbrochen und von nun an fünfmal in einstündigen Zwischenräumen jedesmal zuerst der Herzinhalt entleert, das Herz wiederum bis zur schwach sauren Reaktion des Inhalts gespült, dann abermals die Spülung unterbrochen usw. Während der zwei Stunden der vierten und fünften Periode hatte die Amplitüde der Vs. allmählich von 24 auf 13 mm abgenommen. Nachdem der Herzinhalt am Ende der fünften Periode zum sechsten Male erneuert worden war, wurde die Spülung dauernd unterbrochen und erst 15 Stunden später, am folgenden Morgen, wo sich die Amplitüde wieder bis auf 17 mm gehoben hatte und das Herz noch regelmäßig schlug, der Herzinhalt zum sechsten Male zur Prüfung entnommen. Die Rosolsäurereaktion entsprach nun bei der Prüfung

nach 1^h:	0,02—0,03	pro	Mille	$NaHCO_3$
» 2^h:	0,02—0,03	»	»	»
» 3^h:	0,02—0,03	»	»	»
» 4^h:	**0,01**—0,02	»	»	»
» 5^h:	0,00—**0,01**	»	»	»
» 20^h:	0,02	»	»	»

Man kann also einem Herz das in den Inhalt übergegangene Alkali wiederholt wegnehmen — so lange es überhaupt noch arbeitsfähig ist, gibt es immer von neuem Alkali an seinen Inhalt ab.

Nur zweimal hatte ich Gelegenheit, den Inhalt gespülter Herzen zu untersuchen, die im späteren Verlauf nach der Erholung stillgestanden waren. Hier reagierten die Herzinhalte sauer. Ich möchte mir aber vorbehalten, hinsichtlich dieses Falles noch genauere Mitteilungen zu machen.

Aus den zuletzt mitgeteilten Versuchsdaten ist ferner ersichtlich, daß binnen einer Stunde die schwach sauer eingeführte Flüssigkeit die 0,02—0,03 pro Mille Bikarbonat entsprechende Alkalinität annahm.

In einem ferneren analogen Versuch gab Rosolsäure schon nach 30 Minuten die Reaktion der Stufe 0,01—**0,02** pro Mille $NaHCO_3$.

Endlich sind noch diejenigen Versuche genauer mitzuteilen, wo nach Unterbrechung der Spülung das Herz einmal mit R. Fl. von verschiedenem Bikarbonatgehalt beschickt wurde und sich damit erholte; es wurde schon oben erwähnt, daß bei geringerem Bikarbonatgehalt (0,01—0,075 pro Mille) die Erholung nicht sehr viel schneller erfolgte, als wenn das Herz mit bikarbonatfreier R. Fl. nach Unterbrechung der Spülung weiter arbeitete.

1. 2. X. 13. Normale Amplitüde 20 mm. Das Herz wurde zwei Stunden lang mit bikarbonatfreier R. Fl. gespült (150 ccm), wobei die Amplitüde auf 2,5 mm sank; dann die Spülung unterbrochen und R. Fl. (0,01 pro Mille $NaHCO_3$) eingeführt. Hierauf stieg die Amplitüde

nach	1^h	auf	8,5 mm
»	1^h 30	»	15 »
»	2^h	»	21 »
»	3^h	»	25 »

Die Prüfung des nach 3^h entnommenen Herzinhaltes ergab: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$.

Das hierauf von neuem einige Minuten mit obiger R. Fl. (0,01 $NaHCO_3$) gespülte Herz arbeitete nach Unterbrechung dieser zweiten Spülung noch weitere 12 Stunden. Rosolsäurereaktion hiernach entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$.

2. 3. X. 13. Normale Amplitüde 21 mm, Spülung zwei Stunden lang (225 ccm), wobei die Amplitüde auf 2 mm sinkt; dann Spülung unterbrochen. Erholung mit R. Fl. (0,015 pro Mille $NaHCO_3$). Die Amplitüde stieg

nach	1^h	auf	10 mm
»	2^h	»	13 »
»	3^h	»	20 »

Nach 3 Stunden Prüfung des Herzinhaltes: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$.

3. 3. X. 13. Normale Amplitüde 20 mm. Spülung 3 Stunden lang, wobei die Amplitüde auf 2 mm sank. Spülung unterbrochen, Erholung mit R. Fl. (0,015 pro Mille $NaHCO_3$); die Amplitüde stieg

nach	1^h	auf	10 mm
»	2^h	»	12 »
»	3^h	»	12 »

Nach 3 Stunden Prüfung des Herzinhaltes: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$.

4. 4. X. 13. Normale Amplitüde 21 mm. Spülung $2^1/_2$ Stunden lang, wobei die Amplitüde auf 5 mm sank; Spülung unterbrochen. Erholung mit R. Fl. (0,02 pro Mille $NaHCO_3$); die Amplitüde stieg

nach	30′	auf	15 mm
»	1^h 30′	»	20 »
»	2^h 30′	»	21 »

Nach $2^1/_2$ Stunden Prüfung des Herzinhaltes: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,01 pro Mille $NaHCO_3$.

5. 6. X. 13. Normale Amplitüde 25 mm. Spülung $1^1/_4$ Stunden lang, wobei die Amplitüde auf 2 mm sank. Spülung unterbrochen. Erholung mit R. Fl. (0,02 pro Mille $NaHCO_3$); die Amplitüde stieg

nach	30′	auf	9 mm
»	1^h	»	11 »
»	2^h	»	15 »
»	3^h	»	17 »

Nach 3 Stunden Prüfung des Herzinhaltes: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,02—0,03 pro Mille $NaHCO_3$.

6. 7. X. 13. Normale Amplitüde 20 mm. Spülung $2^1/_2$ Stunden lang, wobei die Amplitüde auf 2 mm sank; Spülung unterbrochen; Erholung mit R. Fl. (0,03 pro Mille $NaHCO_3$). Dabei stieg die Amplitüde sofort auf 5 mm,

nach	30′	auf	10 mm
»	2^h	»	13 »
»	3^h	»	15 »

Nach 3 Stunden Prüfung des Herzinhaltes: Rosolsäurereaktion entsprechend 0,03 pro Mille $NaHCO_3$.

Es wurde also in diesen Versuchen viermal eine geringe Zunahme, einmal Abnahme und einmal Gleichbleiben der Alkalinität der bikarbonathaltigen Lösung beobachtet, mit welcher das erschöpfte Herz sich erholt und 3 Stunden lang gearbeitet hatte.

Oben schon wurde mitgeteilt, daß nach der Erschöpfung durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) beschickte Herzen sich schon in wenigen Minuten bis zu normaler Amplitüde und Schlagzahl des Ventrikels erholen. Von den vielen einschlägigen Beobachtungen, die übereinstimmend das gleiche Resultat hatten, will ich nur zwei anführen, die zeigen, daß die erholende Wirkung des Bikarbonats ungeschwächt auch nach sehr weitgehender Erschöpfung des Herzens noch eintritt.

28. X. 12. Normale Amplitüde 23 mm. Das Herz wurde 4^h 30′ lang mit im ganzen 400 ccm bikarbonatfreier R. Fl. gespült und nach Beendigung der Spülung mit R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) beschickt; nach 5′ Amplitüde wieder 24 mm, mit welcher das Herz noch mehrere Stunden lang regelmäßig arbeitet.

24.—25. X. 12. Normale Amplitüde 24 mm. Die Spülung dauerte 8 Stunden; im ganzen 800 ccm durchgespült. Nach 1^h 30′ war die Amplitüde auf 4 mm gesunken; eine minimale Vs. war noch weitere $1^1/_2$ Stunden lang zu beobachten; eine Stunde lang setzte hierauf die Vs. ganz aus, dann kamen wieder seltene Gruppen 2 mm hoher Vs. Während der letzten $1^1/_2$ Stunden schlugen nur noch die Vorhöfe regelmäßig, aber langsamer als normal. R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) bewirkte hierauf binnen 6 Minuten Anstieg der Amplitüde der Vs. bis 31 mm im Halbrhythmus; 1 Minute später stellte sich unter Abnahme der Amplitüde bis auf 17 mm regelmäßiger Vollrhythmus her; so arbeitete das Herz noch längere Zeit weiter.

Die erholende Wirkung des Bikarbonats in dieser Konzentration ist also, was die Raschheit der Wirkung betrifft, mit derjenigen der schwächeren Konzentration (0,01—0,03 pro Mille) kaum zu vergleichen; im übrigen aber konnte ich bei vielen solchen Versuchen nicht den Eindruck gewinnen, daß die Herzen mit hohem Bikarbonatgehalt ihres Inhaltes länger, kräftiger und regelmäßiger geschlagen hätten als andere nach der Erschöpfung spontan erholte Organe.

Bei der Prüfung des Inhaltes von Herzen, die nach vorhergehender Spülung längere Zeit mit R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) gearbeitet hatten, ergab sich stets, daß die Intensität der Rosolsäurereaktion nicht mehr derjenigen der ins Herz eingeführten Bikarbonatlösung entsprach, sondern bedeutend vermindert war. Tabelle 5 gibt die Übersicht von vier Versuchen, bei welchen R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) erst ins Herz gelangte, nachdem es durch Spülung mit der bikarbonatfreien Salzlösung mehr oder weniger erschöpft war.

Tabelle 5.

Resultate der Prüfung des Herzinhaltes mit Rosolsäure nach Erholung des vorher bikarbonatfrei gespülten Herzens mit R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$).

Dauer der Spülung	Durchgespülte ccm	Wie lange nach Unterbrechung der Spülung?	Rosolsäurereaktion entsprechend ? pro Mille $NaHCO_3$
1^h 35′	145	5^h	0,03
2^h	150	5^h	0,03—0,05
1^h 30′	105	5^h 30′	0,02—0,03
1^h 30′	105	3^h	0,03—0,05
		8^h [1]	0,03—0,05
		7^h	0,02—0,03

1) In diesem Versuche wurde nach der ersten Entleerung seines Inhaltes das Herz wieder einige Minuten lang mit R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) gespült, die Spülung wieder unterbrochen usw., so daß die Prüfung des Herzinhaltes nach längeren Zeiträumen noch zweimal möglich war.

Die Alkalinität des Herzinhaltes war also auf etwa $^1/_3$ gesunken. Das gleiche geschieht auch im nicht erschöpften Herz, das nur so lange, und zwar mit R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) gespült worden ist, bis die Spülflüssigkeit in ihrer Rosolsäurereaktion mit der verwendeten R. Fl. übereinstimmt. So entsprach die Reaktion des Inhaltes einmal, nachdem das Herz 5 Stunden lang gearbeitet hatte, der Stufe 0,02—**0,03**; in einem anderen Versuch, wo das Herz nach jedesmal vorhergehender kurzdauernder Spülung damit dreimal mit frischer R. Fl. gefüllt worden war, nach 3 Stunden der Stufe **0,03**—0,05, nach weiteren 8 Stunden der gleichen Stufe und nach abermals 8 Stunden der Stufe 0,02—**0,03**.

Ich suchte mich darüber aufzuklären, ob die Abnahme der Alkalinität in den vorliegenden Fällen darauf beruht, daß das Alkali durch fixe Säuren teilweise neutralisiert wird, oder ob es sich nur um Kohlensäure handelt, und verfuhr dabei folgendermaßen: Lösungen von Bikarbonat 0,01, 0,03, 0,05, 0,075 und 0,10 auf 1000 Teile bikarbonatfreier R. Fl. — je 1 ccm — erhitzte ich ebenso wie den zu prüfenden Herzinhalt eine halbe Stunde lang im kochenden Wasserbad und prüfte nach dem raschen Abkühlen mit einem Tropfen Phenolphtalein (1:1000). War die Alkaleszenz des Herzinhaltes im wesentlichen nur durch Kohlensäure vermindert, so mußte die Intensität der Phenolphtaleinreaktion des erhitzten Herzinhaltes mit derjenigen von R. Fl. (0,1 pro Mille $NaHCO_3$) annähernd übereinstimmen; dies war auch, abgesehen von unerheblichen Differenzen, stets der Fall. Die Prüfung mit Rosolsäure vor dem Erhitzen konnte bei diesen Versuchen nicht stattfinden, weil immer nur 1 ccm Herzinhalt vorhanden war.

In analoger Weise, wie bei den zuletzt aufgeführten Beobachtungen, verfuhr ich nun auch noch bei einem Versuche, wo das (ziemlich große) Herz längere Zeit mit bikarbonatfreier R. Fl. gearbeitet hatte und 1,5 ccm Herzinhalt für die Untersuchung vorhanden waren. 0,5 ccm prüfte ich sofort nach der Entleerung mit einem Tropfen Rosolsäure (Reaktion entsprechend **0,02—0,03** pro Mille $NaHCO_3$); 1,0 ccm wurde zunächst eine halbe Stunde lang neben den oben erwähnten Probeflüssigkeiten erhitzt und dann mit Hilfe der Skala die Reaktion auf einen Tropfen Phenolphtalein geprüft; sie entsprach 0,02 pro Mille $NaHCO_3$, wonach eine erhebliche Beeinflussung der Rosolsäurereaktion durch Kohlensäure in diesem Falle nicht anzunehmen war.

Die Resultate der Alkaleszenzbestimmungen in beiden Versuchsreihen kann man dahin zusammenfassen, daß die Alkaleszenz eines mit konzentrierterer (0,1 pro Mille) Bikarbonatlösung arbeitenden Herzens durch Kohlensäure so weit herabgesetzt wird, daß die Konzentration

der Hydroxylionen nicht viel höher oder fast gleich derjenigen wird, auf welche der Herzinhalt nach Spülung des Herzens mit bikarbonatfreier R. Fl. dadurch gelangt, daß er Alkali aus der Substanz des Herzens aufnimmt. In beiden Fällen scheinen sich bald Gleichgewichte herzustellen.

Über die chemischen Vorgänge, die den Übergang von Hydroxylionen in den Herzinhalt veranlassen, geben meine Versuche keinen Aufschluß.

Alle nach neueren exakten Methoden ausgeführten Untersuchungen über die aktuelle Reaktion des Blutes haben bekanntlich übereinstimmend ergeben, daß sie neutral bis schwach alkalisch ist. Meine Versuche zeigen, daß das gleiche auch für den Inhalt des bei reiner Salzdiät arbeitenden isolierten Froschherzens gilt, dessen Reaktion auch in den höchsten Fällen nicht weit vom Neutralitätspunkte nach der alkalischen Seite hin entfernt war.

Durch neuere Untersuchungen namentlich von J. Loeb, Bethe, Warburg u. a.[1]) wurde ein günstiger Einfluß der Hydroxyljonen auf verschiedene Lebensvorgänge nachgewiesen. Bei meinen Versuchen ist das gleiche insofern hervorgetreten, als es sich um die spontane oder durch Bikarbonat bewirkte Erholung des erschöpften Herzens handelt. Wenn außerdem ein Einfluß des Alkaleszenzgrades auf das Ausmaß der Herzaktion nicht zu erkennen war, beruht dies vielleicht darauf, daß das Herz immer nur eine sehr geringe Arbeit zu leisten hatte, und daß mit Rücksicht auf diesen Punkt die Versuchsbedingungen nicht variiert worden sind.

S. Ringer[2]) hatte in einer seiner ersten Schriften über die zur Erhaltung der Herztätigkeit geeigneten Salzlösungen den Zusatz von Alkalien als nicht unbedingt notwendig bezeichnet; später hat er ihn für zweckmäßig befunden, und namentlich auf Grund der Arbeiten von Gaule und Göthlin hat man dann auch allgemein an ihm festgehalten. Meine Untersuchungen an Herzen, die eine geringe Arbeit zu leisten haben, zeigen, daß er in der Tat nicht unbedingt notwendig ist, weil dem Herz selbst das Vermögen innewohnt, seinen Inhalt neutral oder schwach alkalisch zu erhalten.

Alle bisher mitgeteilten Spülungsversuche zeigen, daß die Unterbrechung der Spülung, wonach die letzte Charge der Spülflüssigkeit dauernd im Herzen bleibt und Zeit hat, im Verkehr mit dem ruhenden oder arbeitenden Muskel ihre Zusammensetzung zu ändern, auf die

---

1) Vgl. hierüber R. Höber, Physikal. Chemie der Zelle usw., III. Aufl. 1911.

2) Journ. of Physiol. 4, 29.

Arbeitsfähigkeit des Organs einen erholenden Einfluß ausübt. Von der vielfach vermuteten schädlichen Wirkung von Stoffwechselprodukten, die sich im Herzinhalt anhäufen, ist, so lange die Sauerstoffzufuhr regelmäßig stattfindet, nichts zu bemerken. Es erhält so die Hypothese von Langendorf[1]) eine tatsächliche Stütze, wonach die Produkte seiner Tätigkeit dem Herzen dienlich sind. Wir haben Alkali als ein solches Produkt kennen gelernt. Nach Spülungen mit Flüssigkeiten, die alle erforderlichen Elektrolyte enthalten, sind es vielleicht organische Substanzen, die, nach Unterbrechung der Spülung wieder bis zu einer gewissen Konzentration angesammelt, die Schädigung der Herztätigkeit durch die vorausgehende Spülung wieder ausgleichen.

3. Kapitel.

Die Wirkungen der Spülung des Herzens mit reiner Kochsalzlösung.

Durch Spülung mit isotonischer reiner Kochsalzlösung wird nach zahlreichen Beobachtungen früherer Autoren die Tätigkeit und die elektrische Reizbarkeit des Herzens ziemlich rasch aufgehoben. Meine eigenen Versuche beziehen sich auf die genauere Feststellung der Schädigung und die Erholungsfähigkeit des durch Spülung mit Kochsalzlösung mehr oder weniger erschöpften isolierten Froschherzens, sowie auf die Vorgänge, die bei der Erholung beteiligt sind.

Die Methodik war die gleiche, wie bei den Versuchen des vorhergehenden Abschnittes. Die Kochsalzspülung wurde auf verschiedene Zeiträume ausgedehnt, und nach Unterbrechung derselben das Herz mit der letzten Spülflüssigkeit sich selbst überlassen.

Die Amplitüde der Vs. nimmt im Beginn der Kochsalzspülung sofort ab, wobei zuweilen die Fußpunkte der Vs. etwas höher rücken. Die Kurve des Abfalls zeigt, daß die Amplitüden erst langsamer, dann schnell und zuletzt wieder langsamer abnehmen. Wenn, was meist schon nach etwa 5′ der Fall ist, die Amplitüde auf etwa 2 mm gesunken ist, kann es oft noch lange dauern, ehe die Vs. ganz aufhört, ein Moment, der zuweilen um so schwieriger scharf zu bestimmen ist, als die fortdauernde As. noch schwache Vs. vortäuschen kann. Ist sonach der Ventrikel sehr empfindlich gegen die Kochsalzspülung, so widerstehen ihr die Atrien um so hartnäckiger. Zwar wird in der Regel ihre Frequenz mehr oder weniger herabgesetzt, aber auch nach 2—3stündiger Spülung können die As. an

1) Ergebn. d. Physiol. **2**, 263.

der Kurve oder am Herzpräparat selbst noch deutlich zu sehen sein; im Falle ihrer Sistierung konnten mehrmals noch regelmäßige Sinuspulse gezählt werden. Es macht sich also die gleiche Abstufung der Empfindlichkeit der einzelnen Herzabschnitte bemerklich, wie nach anderen Eingriffen. Bei der Erholung hat man damit zu rechnen, daß die Reizbildung auch nach der Unterbrechung der Ventrikeltätigkeit noch sehr lange fortbesteht, im vorliegenden Falle unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen wahrscheinlich überhaupt nicht erlischt.

Auch das durch Kochsalzspülung geschädigte Herz ist in ziemlich weiten Grenzen der spontanen Erholung fähig, wenn die Spülung unterbrochen wird. Indessen macht sich im vorliegenden Falle der Einfluß der Dauer der Spülung viel mehr geltend als nach Erschöpfung durch Spülung mit bikarbonatfreier R. Fl. Kochsalzspülungen von 10—20′ Dauer führten immer schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit zu einer, wenn auch nur ausnahmsweise ganz vollständigen Restitution der Herztätigkeit. Herzen, die länger als 3—3½ Stunden mit Kochsalzlösung gespült worden waren, erholten sich spontan überhaupt nicht mehr.

Der Verlauf der Erholung zeigt bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. Genaueren Aufschluß gibt hierüber die tabellarische Übersicht von 19 Versuchen am Schluß dieses Abschnittes. Die wesentlicheren Punkte sollen im nachstehenden hervorgehoben werden.

Es wurde schon oben erwähnt, daß die Tätigkeit der Atrien der Einwirkung der Kochsalzspülung lange widersteht. Sei es nun, daß sie schließlich doch ganz aufgehoben oder nur mehr oder weniger geschwächt war, stets war — gewöhnlich schon wenige Minuten nach Unterbrechung der Spülung — Wiederkehr bzw. Frequenzzunahme und Kräftigerwerden der As. zu konstatieren, die dann auch in solchen Fällen viele Stunden lang andauerten, wo die Erholung des Ventrikels ganz ausblieb.

Der Zeitpunkt der Wiederkehr von Vs. ist, wie schon gesagt, häufig schwierig genau zu bestimmen. Ganz oberflächliche, an der Kurve kaum sichtbare Ventrikelbewegungen kommen aber auch an weitgehend erschöpften Herzen häufig schon ziemlich bald wieder zum Vorschein. In der tabellarischen Übersicht der Versuche sind als Erholungsperioden nur solche Zeiträume aufgeführt, während welcher die Amplitüden der Vs. von meßbarer Höhe waren.

In vielen Fällen erfolgt nun die Erholung des Ventrikels (nach längerer Spülung) nicht kontinuierlich, sondern in Perioden von verschiedener Dauer, die von Zeiträumen unterbrochen sind, während

welcher Ruhe oder eine »Vita minima« des Ventrikels besteht. Bei jeder späteren Tätigkeitsperiode wird die Amplitude der Vs. etwas höher, bis endlich der Ventrikel ohne weitere Unterbrechung stundenlang mehr oder weniger regelmäßig arbeitet. Während die ersten Erholungsperioden des Ventrikels meistens den Charakter der »Treppe« zeigen, fällt dieser bei den späteren fort: Die Tätigkeitsperiode setzt dann unvermittelt mit Vs. von hoher Amplitüde ein, die aber, solange die kontinuierliche Ventrikelarbeit noch nicht möglich ist, entweder ebenso plötzlich wie sie auftraten, oder auch in absteigender Treppe wieder auf 0 sinken. Selten habe ich mehr als drei solcher Perioden beobachtet, deren letzte dann bis zum Ende des Versuchs andauerte. In der tabellarischen Übersicht sind außer elf Versuchen von dem soeben beschriebenen Typus sechs andere enthalten, in welchen die Erholung kontinuierlich fortschritt.

Die Einzelergebnisse variierten in sehr weiten Grenzen, so z. B. der Zeitpunkt des Eintritts der ersten Erholungsperiode in den Versuchen 1—11 zwischen 7′ und 8^h, in den Versuchen 12—17 zwischen 51′ und 5^h 28′; er erfolgte um so später, je länger die Spülung gedauert hatte.

Die kontinuierliche Herztätigkeit dauerte in den Versuchen 1—11 fünfmal länger als 5 Stunden, in den Versuchen 11—17 fünfmal länger als 7 Stunden, wobei in Betracht kommt, daß nicht immer das letzte Ende des Versuches abgewartet worden ist. Nur in drei Versuchen wurde bei der Erholung die Höhe der normalen Amplitüde ganz erreicht, zweimal nur 0,2—0,3, in den übrigen Fällen 0,9—0,5 derselben. Auch außerdem war die Tätigkeit des Ventrikels meistens nur für kürzere Zeiträume regelmäßig. Die erreichte maximale Frequenz blieb fast immer hinter der normalen zurück, oder wechselte periodenweise; häufig bestand auch periodenweise Alternation, Ausfall einzelner oder mehrerer Vs., im späteren Verlauf der Versuche kam es zu längeren Pausen der Vs. Es wird demnach die durch länger dauernde Kochsalzspülung des Herzens bedingte Schädigung bei der erreichbaren spontanen Erholung nicht ganz ausgeglichen.

In elf weiteren Versuchen, von denen später noch in anderer Beziehung die Rede sein wird, spülte ich die Herzen nur 10—20′ lang mit Kochsalzlösung. Nur in einem dieser Fälle war die Erholung auch hinsichtlich der Schlagzahl nach 1^h 13′ eine ganz vollständige; in allen übrigen erreichte zwar die Amplitüde den Vs. binnen einer Stunde gleichfalls die normale Höhe, die Ventrikel schlugen aber stets langsamer als normal, und zwar entweder bei normaler Schlagzahl der Vorhöfe der Ventrikel allein, oder beide Herzteile im Halb-

rhythmus, zuweilen auch noch langsamer. Wo längere Zeit beobachtet wurde, trat in letzterer Beziehung auch nach 3—5 Stunden keine Änderung mehr ein.

Es war bei den besprochenen Versuchen wiederholt konstatiert worden, daß auch der Inhalt nach Kochsalzspülung erholter Herzen gegen Rosolsäure alkalisch reagierte. Ich versuchte es nun, ob sich noch in einer anderen Beziehung eine Änderung der Zusammensetzung des Herzinhalts nachweisen läßt. Die Beeinträchtigung der Herztätigkeit durch die Spülung des Herzens mit Kochsalzlösung beruht wenigstens z. T. höchstwahrscheinlich darauf, daß dem Herzmuskel Elektrolyte entzogen werden. Bewiesen ist das bis jetzt aber noch nicht. Es liegt a priori keine Nötigung zu der Annahme vor, daß der Herzmuskel an Kochsalzlösung kontinuierlich K und Ca abgeben muß. Durch genaue chemische Untersuchung des Herzinhaltes bei reiner Salzdiät könnte man diesen Fragen viel näher kommen. Vielleicht wird dies bei Versuchen am Säugetierherz möglich sein. Die kleinen Flüssigkeitsmengen, die bei Versuchen am Froschherz zur Verfügung stehen, engen diese Möglichkeit auf ein höchst bescheidenes Maß ein. Trotzdem versuchte ich es, auf mikrochemischem Wege einen Schritt vorwärts zu kommen. Bezüglich des Kaliums hatten die bisherigen Versuche keinen Erfolg; wohl aber gelang es die Frage experimentell zu beantworten, ob und wie lange Kalziumverbindungen in den Spülflüssigkeiten und im Herzinhalt nachweisbar sind.

Durch Vorversuche fand ich, daß ein Niederschlag von Kalziumoxalat in einer außer $CaCl_2$ nur NaCl enthaltenden Lösung noch eben makroskopisch erkennbar ist, wenn die Lösung 0,005 g pro Mille (0,005 mg pro 1 ccm) $CaCl_2$ enthält, ein $CaCl_2$-Gehalt der etwa $^1/_{30}$ des in der R. Fl. enthaltenen $CaCl_2$ entspricht. Mikroskopisch konnte ich Kristalle von Kalziumoxalat dagegen sicher noch in Lösungen nachweisen, die 0,00005 g pro Mille (0,00005 mg pro 1 ccm) $CaCl_2$, den $^1/_{400}$ Teil der in der R. Fl. enthaltenen Menge, enthielten.

Die Proben wurden mit Rücksicht auf das zu Gebote stehende Volumen der Herzinhalte mit je 1 ccm Lösung in kleinen Probierröhrchen ausgeführt. Nach Zusatz eines Tropfens Ammoniakflüssigkeit und von 5 Tropfen gesättigter Ammonoxalatlösung erhitzte ich 1 Stunde lang im kochenden Wasserbad und ließ hierauf die durch einen Wattepropf vor Staub geschützten Röhrchen bei Zimmertemperatur bis zum folgenden Tage stehen; dann erst entnahm ich mit feinen Pipetten Proben für die mikroskopische Untersuchung vom Grunde des Röhrchens. Beim Absuchen des mikroskopischen Präparates mit

System 7 (Leitz) können auch weniger zahlreiche Kristalle dem Auge nicht entgehen; man findet sie in Form von Nadeln, Prismen, die häufig charakteristische Andreaskreuze bilden, nur selten die bekannten Briefkuvertformen. Zur Kontrolle diente die Reaktion mit Essigsäure, worin sich bekanntlich Kalziumoxalat nicht löst. In quantitativer Hinsicht mußte ich mich auf approximative Schätzung der Menge der mikroskopisch aufgefundenen Kristalle beschränken. Vorversuche hatten ergeben, daß sich so noch die Konzentrationsstufen von 0,00005, 0,00010, 0,00025 und 0,00050 pro Mille gut voneinander unterscheiden lassen.

Die Versuche ergaben nun, daß in der Tat die Kochsalzlösungen, die bei der Spülung das Herz passiert hatten, stets Kalziumverbindungen enthielten und daß der Kalziumgehalt in den Herzinhalten, mit welchen das Herz nach der Unterbrechung der Spülung sich erholt und mehrere Stunden gearbeitet hatte, der Schätzung nach erheblich größer war als in den Spülflüssigkeiten. Am 28. VI. 13. wurde ein Herz 3^h lang mit im ganzen 175 ccm Kochsalzlösung gespült und die Spülflüssigkeit in Portionen von je 25 ccm getrennt aufgefangen. Alle sieben Portionen waren kalkhaltig; in der siebenten fanden sich zwar wenige, aber relativ große, gut ausgebildete Prismen von Kalziumoxalat. Das Herz hatte sich nach der Spülung nicht mehr erholt.

Am 1. VII. 13. dauerte die Spülung $2^h 14'$; von der in vier Portionen gesammelten Spülflüssigkeiten war wiederum auch die letzte noch kalkhaltig. Das Herz hatte sich nach der Spülung erholt und noch $5\frac{1}{2}$ Stunden lang gearbeitet. Der zuletzt entnommene Herzinhalt gab eine erheblich reichlichere Abscheidung von Kalziumoxalatkristallen als die letzte Spülflüssigkeit. Das gleiche Resultat hatte endlich ein dritter Versuch vom 2. VII. 13, wo nach $2\frac{1}{2}$ stündiger Spülung (105 ccm) das Herz zuletzt $1^h 15'$ lang mangelhaft arbeitete.

In der Mehrzahl der einschlägigen Versuche waren die Herzen bei der Präparation mit R. Fl. gewaschen worden und hatten vor Beginn der Spülung etwa 15 Minuten lang mit R. Fl. gearbeitet; es könnte sonach auch hier der Einwand gemacht werden, daß der bis zuletzt beobachtete Kalkgehalt der Spülflüssigkeit und des Herzinhaltes von der R. Fl. hätte herrühren können. Daß dieser Einwand hinfällig wäre, ergibt sich aus folgendem. Meine Versuchsanordnung entsprach folgendem einfachen Schema: ein gegebenes Volumen (Inhalt des Herzens und der Kanüle: 1 ccm), von welchem stetig ein Teil tropfenweise aus dem horizontalen Teil der Kanüle abfloß, wurde durch die ungefähr im gleichen Tempo nachtropfende reine Kochsalzlösung annähernd konstant erhalten; durch jeden zu- und ab-

fließenden Tropfen mußte also die Konzentration des Inhaltes der Kanüle und des Herzens an anderen Bestandteilen als NaCl verringert werden. Unter der approximativ zutreffenden Voraussetzung, daß in der Zeiteinheit gleichviele und gleichgroße Tropfen zu- und abfließen und daß 1 ccm 20 Tropfen gibt, läßt sich berechnen, wie die Konzentrationsabnahme mit der Zahl der Tropfen fortschreitet; nach 46 Tropfen würde sie auf $^1/_{10}$, nach 92 auf $^1/_{100}$ usw. sinken, und wenn wir den extremen Fall annehmen, daß am Anfang noch 0,2 mg $CaCl_2$ in 1 ccm vorhanden gewesen wären, würde das Verhältnis schon nach Zu- und Abfluß von 184 Tropfen (etwa 10′ Spülung entsprechend) auf 0,00002 mg in 1 ccm herabgedrückt sein, in welcher Konzentration Kalziumoxalat nach den obigen Daten auch mikroskopisch nicht mehr sicher nachweisbar ist.

Legt man einer Schätzung der durch die Spülung mit Kochsalzlösung dem Herz entzogenen Menge von Ca die Annahme zugrunde, daß die Spülflüssigkeiten nur die minimale, noch sicher nachweisbare Menge entsprechend 0,00005 mg $CaCl_2$ pro 1 ccm enthalten haben, so würde sich schon hieraus für 105 bzw. 175 ccm Spülflüssigkeit ein Kalziumverlust entsprechend 0,005—0,008 mg $CaCl_2$ ergeben; wahrscheinlich ist aber diese Schätzung noch zu niedrig. Es war wünschenswert, diesen Zahlen die Werte für die im Herzmuskel des Frosches enthaltenen Ca-Mengen gegenüberstellen zu können. Zu diesem Zweck wurden die Herzen von 50 frisch getöteten Eskulenten ohne Waschung möglichst von Blut befreit, getrocknet und der Analyse auf Ca unterworfen. Der Trockenrückstand betrug 1,047 g (0,0209 g pro Herz) und gab 0,061 g (5,8%) Asche; in der Asche waren 0,752 mg Ca[1]) (8% der Asche) pro ein Herz 0,015 mg Ca (entsprechend 0,041 mg $CaCl_2$) enthalten. Der Bestand des Herzens an Ca, entsprechend 0,041 mg $CaCl_2$ würde durch die Spülung mit Kochsalzlösung in zwei der oben angeführten Versuche, wo die Volumina der Spülflüssigkeit 175 bzw. 105 ccm betragen und die Spülung 3 bzw. $2^1/_2{}^h$ gedauert hatte, durch den Kalkverlust bei der Spülung sich auf 0,033 bzw. 0,036 mg, und wenn wir die Zahlen für den durch die Spülung verursachten Ca-Verlust (0,008 bzw. 0,005) noch verdoppeln, auf 0,025 bzw. 0,03 mg sich reduzieren; es würde also reichlich noch die Hälfte des Normalbestandes an Ca im Herzen verblieben sein.

---

1) J. Katz, (Pflügers Arch. **63**, 1896) fand in 100 g trockener Skelettmuskeln des Frosches **0,0852** g Ca; nach obiger Analyse ergeben sich für 100 g trockenes Herzfleisch des Frosches **0,071** g Ca, also etwas weniger als für den Skelettmuskel.

Daß das Herz an reine Kochsalzlösung Kalziumverbindungen abgibt, ist also durch meine Versuche bewiesen.

Hieraus ergibt sich nun auch die Möglichkeit der Erklärung der Fähigkeit des Herzens, sich von der durch die Spülung mit Kochsalzlösung gesetzten Schädigung in gewissen Grenzen wieder zu erholen. Auch nach Unterbrechung der Spülung wird die Abgabe von Kalziumverbindungen an den Herzinhalt noch fortdauern. Wenn auch anzunehmen ist, daß sie während des stetigen Zuflusses frischer Kochsalzlösung bei der Spülung rascher erfolgen wird, als wenn das kleine Volumen nach Unterbrechung der Spülung ständig in Kanüle und Herz verbleibt, so könnten wiederum doch die osmotischen Vorgänge durch die wiederkehrende und an Kraft zunehmende Muskeltätigkeit des Herzens begünstigt und beschleunigt werden. Die obige Angabe, daß der nach längerer Tätigkeit des erholten Herzens entnommene Herz- und Kanüleninhalt mehr Ca enthielt als die Spülflüssigkeit, stützt die an sich schon sehr wahrscheinliche Annahme, daß sich Kalziumverbindungen nach der Unterbrechung der Spülung allmählich im Herzinhalt wieder anreichern; wenn der Kalziumgehalt des äußeren Mediums eine gewisse Höhe erreicht hat, kann er als erholender Faktor in Wirkung treten. Notwendig wird sich aber im weiteren Verlauf nach Unterbrechung der Spülung die Konzentration des Ca in der Herzwand noch weiter verringern, bis ein Ausgleich zwischen außen und innen erreicht ist; das bis zur kontinuierlichen Tätigkeit wiedererholte Herz wird dann natürlich bei einem subnormalen Gehalt an Ca-Verbindungen arbeiten. Alle diese Vorgänge werden längere Zeiträume in Anspruch nehmen, so daß es leicht verständlich wird, weshalb die Erholung nach längerer Spülung oft erst nach vielen Stunden erfolgte.

Die bisherigen Auseinandersetzungen nehmen keine Rücksicht darauf, daß höchstwahrscheinlich auch der Kaliumbestand der Herzwand durch die Kochsalzspülung geschmälert werden wird. Auf chemischem Wege ließ sich, wie schon gesagt, in dieser Richtung nichts feststellen; es liegt mir aber eine weitere Versuchsreihe vor, deren Ergebnisse auch über diesen Punkt einigen Aufschluß geben. Beschickt man ein längere Zeit mit Kochsalzlösung gespültes Herz nach Unterbrechung der Spülung und Entleerung des letzten Herz- und Kanüleninhaltes mit R. Fl., so stellen sich zwar meistens sofort wieder Ventrikelkontraktionen ein; unter, mit jeder Vs. zunehmender Tonussteigerung verfällt nun aber der Ventrikel meistens schon nach wenigen Minuten in Tetanus, und es entwickelt sich der Zustand der nichtkompensierten Kalkwirkung. In den Einzelheiten

variierten die Erscheinungen bei zehn derartigen Versuchen sowohl hinsichtlich der Raschheit ihres Eintritts als auch ihrer Intensität und der Dauer der Tetani, aber auch nach 8—10 stündiger Beobachtung kam es nie zu einer regelmäßigen Herztätigkeit, die insbesondere im Anfang häufig durch stundenlange Herzstillstände unterbrochen war. Die detaillierte Wiedergabe aller Versuchsergebnisse kann unterbleiben; an dieser Stelle sei nur das Faksimile einer Kurve eingefügt (Fig. 2), das eine typische tetanische Periode der Ventrikeltätigkeit veranschaulicht, die eintrat, nachdem 15 Minuten zuvor das durch einstündige Kochsalzspülung erschöpfte Herz mit R. Fl. beschickt worden war.

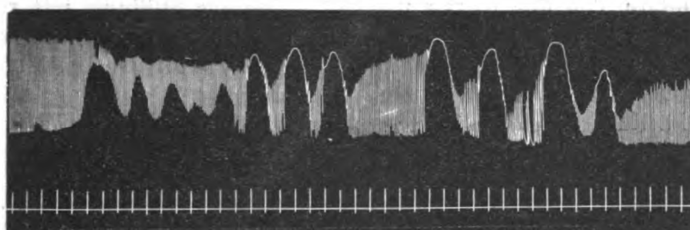


Fig. 2.

a. Zunächst sechs periodische Tonusschwankungen, dann, durch unregelmäßige Schlaggruppen unterbrochen, sieben tetaniforme Perioden. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

Das durch Kochsalzspülung erschöpfte Herz reagiert auf die in der R. Fl. enthaltene Chlorkalziummenge (0,2 pro Mille) etwa so wie ein normales auf die ungefähr sechsfache Konzentration dieses Salzes. Diese in allen Versuchen sich wiederholende Erscheinung mußte die Vermutung erwecken, daß sie durch Verarmung des Herzens an Kalium verursacht ist; daß dem so ist, ließ sich leicht durch weitere Beobachtungen bestätigen. Es gelang, den Zustand der nicht kompensierten Kalkwirkung durch einen entsprechenden Zusatz von Kaliumchlorid zum Kanüleninhalt zu beseitigen. Man kann ferner sein Auftreten überhaupt dadurch fast ganz vermeiden, daß man nach der Kochsalzspülung eine Salzlösung in das Herz bringt, die neben den übrigen Bestandteilen der R. Fl. doppelt bis dreimal soviel KCl und halb so viel $CaCl_2$ als die R. Fl. enthält. Die tetanisierende Wirkung war auch in diesen Fällen aber nur einige Sekunden lang an den ersten wiederkehrenden Vs. durch stetige Tonuszunahme angedeutet; alsbald setzte aber ein regelmäßiger Rhythmus ein, die Kontraktur glich sich aus und nach wenigen Minuten arbeitet das Herz bei normaler Amplitüde und normaler Schlagzahl und behielt diese

regelmäßige Tätigkeit stundenlang bei. Ein Teil der Kurve eines solchen Versuches ist in Fig. 3 wiedergegeben.

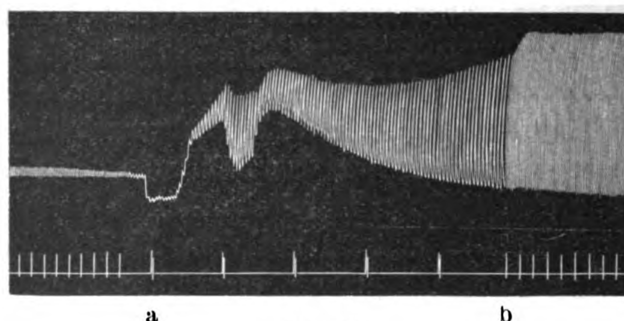


Fig. 3.

Vor a. der letzte Teil der Kurve nach einstündiger Spülung mit reiner Kochsalzlösung; bei a. wird das Herz entleert und mit einer Salzlösung wiedergefüllt die pro 1000 ccm 7,5 NaCl, 0,1 $CaCl_2$, **0,3** KCl und 0,1 $NaHCO_3$ enthielt; zunächst, zwei Tonusschwankungen, dann unter Abnahme des Tonus regelmäßige Tätigkeit, zuerst im Halbrhythmus, bei b. unvermittelt Vollrhythmus. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

Die regelmäßige Tätigkeit, die ein dem physiologischen Zustand angepaßtes Verhältnis der Elektrolyte in der Herzwand und im Herzinhalt anzeigt, ist dadurch wiederhergestellt worden, daß der Kaliumchloridgehalt des äußeren Mediums im Vergleich mit dem der R. Fl. versechsfacht wurde; demnach muß das Herz durch die Kochsalzspülung relativ mehr Kalium als Kalzium verloren haben. Überraschend ist es, wie schnell das Herz mit der kaliumchloridreichen Lösung ins Gleichgewicht kommt; die an Kalium verarmte Herzwand scheint mit ziemlich großer Geschwindigkeit das dargebotene Kalium wieder aufzunehmen.

Der bei der spontanen Erholung des durch Kochsalzspülung erschöpften Herzens erreichbare Grad der Restitution zeigt in den bis zuletzt fortbestehenden Unregelmäßigkeiten des Rhythmus und der niedrigen Schlagzahl des Ventrikels unverkennbar noch den Charakter der nicht ganz kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung; schon nach kurzdauernder Kochsalzspülung tritt dies, wie oben gesagt, wenn auch in geringerem Maße, zutage. In so extremen Graden wie nach der unmittelbaren Einwirkung von R. Fl. auf das erschöpfte Herz wurde die Prävalenz der $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung nur selten beobachtet. Das Herz gibt also offenbar nach der Unterbrechung der Kochsalzspülung ebenso wie Ca- auch K-Verbindungen an seinen Inhalt ab, ist aber nicht imstande, hierdurch das Überwiegen der $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung ganz auszugleichen.

Es folgt zunächst die tabellarische Übersicht über die Spülungsversuche mit reiner Kochsalzlösung.

Tabelle 6.

Übersicht der Versuche, betreffend den Verlauf der spontanen Erholung nach Spülung des Herzens mit reiner Kochsalzlösung.

Nummer und Datum d. Versuchs	Normale Amplitude u. Frequenz (in 1′)	Dauer d. Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden (Die erste Zeitangabe ist vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet, alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
1. 21. I. 13	Ampl. 30 Frequ. 40	45′ 75 ccm	Vs. 0 As. regelmäßig	I. nach 2h 20′ plötzlich ohne Treppe bis 16 mm hohe, zuerst unregelmäßige, nach 10′ regelmäßige Vs. (16 in 1′), die dann wieder bis zur Ampl. 4 mm abnehmen u. 5′ später wieder aufhören. Dauer d. Erholungsperiode 15′. Danach Vs. entweder 0 oder minimal. As. regelmäßig. II. nach 1h 20′ wieder plötzlich ohne Treppe bis 31 mm hohe Vs., wobei die Frequenz periodisch zwischen 1 und $^1/_2$ wechselt. Die Ampl. nimmt zeitweilig bis 24 mm ab, erreicht dann wieder 35 mm. Das Herz ist nun bis zum Abbruch der Beobachtung 2h 40′ lang unausgesetzt tätig.
2. 22. I. 13	Ampl. 29 Frequ. 42	1h 3′ 85 ccm	Vs. 0 As. regelmäßig	I. nach 17′ regelmäßige langsame, nur 1—2 mm Höhe erreichende Vs. Dauer der Periode 6′. II. nach 9′ andauernde, ziemlich unregelmäßige, 1—2 mm hohe Vs. Dauer der Periode 2h 15′, dann III. plötzlich ohne Treppe bis 19 mm hohe Vs. Rhythmus wechselnd zwischen 1 und $^1/_2$. Dauer der Periode 16′, dann plötzlich wieder Stillstand. Versuch abgebrochen.
3. 23. I. 13	Ampl. 40 Frequ. 39	1h 10′ 115 ccm	Vs. 0 As. regelmäßig	I. nach 53′ in einer Treppe bis 8 mm Ampl. ansteigende und wieder auf etwa 1 mm sinkende Vs. Dauer der Periode 15′. II. nach 29′ Vs. treppenförmig bis 13 mm Ampl. ansteigend. Dauer der Periode 5′, dann andauernd unregelmäßige, nur 1 bis 2 mm hohe Vs. bis

Nummer und Datum d. Versuchs	Normale Amplitüde und Frequenz (in 1')	Dauer d. Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden. (Die erste Zeitangabe ist vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet; alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
				III. nach 1h 15' plötzlich ohne Treppe Vs. 20 mm Ampl. und 19 Frequenz erreicht; Vs. nur kurze Zeit regelmäßig, dann Alternation u. Rhythmuswechsel; nach 1h Ampl. 30 mm; 2h später längere regelmäßige Periode (Ampl. 29, Frequ. 19); so noch 3h lang; zuletzt wieder Rhythmuswechsel. Dauer der III. Periode (unausgesetzte Herztätigkeit) 5h 44'. Versuch abgebrochen.
4. 24. II. 13	Ampl. 13 Frequ. 28	40' 40 ccm	Vs. 0 As. regelmäßig	I. nach 36' Vs. langsam treppenförmig bis Ampl. 5,5 mm ansteigend (Frequenz 15), dann plötzlich wieder sistierend. Dauer der Periode 51'. II. 1h 20' später Vs. treppenförmig bis 7 mm ansteigend (Frequ. 13). Dauer der Periode 27'. III. 2h später plötzlich ohne Treppe Vs. 13 mm hoch. Frequenz anfangs 11 hebt sich allmählich bis 24, wechselt aber wiederholt; sonst regelmäßige Tätigkeit. Dauer der Periode unausgesetzter Tätigkeit 3h 30', dann treten Pausen von 1—3' Dauer und unter langsamer Abnahme der Ampl. 2 Stunden später definitiver Herzstillstand auf.
5. 6. III. 13	Ampl. 20 Frequ. 44	49' 50 ccm	Vs. 0 As. 38	I. nach 1h 50' Vs. treppenförmig bis 10 mm ansteigend, sehr regelmäßig (Vs. 13), dann plötzlich wieder sistierend. Dauer der Periode 47'. II. 2h 45' später Vs. plötzlich ohne Treppe 21 mm, erst nur 13, dann unvermittelt 32 (As. nur 16); in der Folge unreglmäßig periodischer Frequenzwechsel, später kürzere Pausen und Zunahme der Ampl. bis 24 mm.

Nummer und Datum des Versuchs	Normale Amplitüde und Frequenz (in 1')	Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden. (Die erste Zeitangabe ist vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet; alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
				Dauer der Periode unausgesetzter Tätigkeit $5^h 38'$, hierauf binnen $2^h 22'$ unter Abnahme der Ampl. definitiver Stillstand des Herzens.
6. 14. VI. 13	Ampl. 21 Frequ. 39	$1^h 30'$ 114 ccm	Vs. 0 As. 33	I. nach 1^h Vs. eben sichtbar, allmählich nur 2 mm Ampl. erreichend. II. 3^h später unregelmäßige Gruppe bis 7 mm hoher Vs. Dauer der Periode 8', dann wieder minimale unregelmäß. Vs. III. 1^h später Vs. in unregelmäßiger Treppe bis 16 mm Ampl. ansteigend. Tätigkeit wird allmählich regelmäßiger. Frequ. bis 18. Dauer der Periode $1^h 23'$, dann wieder Vs. 0 oder minimal. IV. $1^h 2'$ später ohne Treppe plötzlich wieder Vs. von der Ampl. 17 mm; so zuletzt unter Abnahme der Ampl. noch 3^h lang andauernd. Dauer der Periode $5^h 30'$.
7. 16. VI. 13	Ampl. 22 Frequ. 28	$1^h 20'$ 52 ccm	Vs. 0 As. 0	I. nach $5^h 41'$ plötzlich ohne Treppe Vs., Ampl. 8 mm, Frequ. 24. Dauer der Periode 26'. II. 19' später plötzlich ohne Treppe Vs., Ampl. 14 mm, Frequ. 24, von nun an ununterbrochen meist sehr regelmäßige Tätigkeit. Ampl. 15 mm, Frequ. 23. Dauer der Periode $5^h 27'$.
8. 23. VI. 13	Ampl. 27 Frequ. 24	2^h 200 ccm	Vs. 0 As.	I. nach $3^h 37'$ kaum 1 mm hohe Vs. Dauer der Periode 8'. II. $1^h 35'$ später Vs. langsam in flacher Treppe und unregelmäßiger Frequ. ansteigend bis 5 mm und wieder sinkend bis 0. Dauer der Periode $4^h 28'$. III. 17' später abermals langsamer Anstieg der Ampl. bis 4 mm. Beobachtung unterbrochen. Sehr geringe Erholung.

Nummer und Datum des Versuchs	Normale Amplitüde und Frequenz (in 1′)	Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden. (Die erste Zeitangabe ist vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet; alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
9. 25. VI. 13	Ampl. 32 Frequ. 58	2 h 150 ccm	Vs. 0 As. 0	Nach Unterbrechung der Spülung erholt sich bald As., später außerdem bis 1,5 mm Höhe erreichende Vs. I. nach 4 h plötzlich ohne Treppe Vs. Ampl. 20. Frequ. Vs. 12, As. 24. Dauer der Periode 23′. II. 1 h 2′ später wieder ohne Treppe Vs. Ampl. 25 mm. Von nun an bleibt der V. unausgesetzt tätig. In der letzten Stunde nimmt die Ampl. allmählich bis 8 mm ab. Dauer der Periode 3 h 20′.
10. 1. VII. 13	Ampl. 21 Frequ. 46	2 h 14′ 112 ccm	Vs. 0 As. 0	Nach 34′ Vs. sichtbar, 1 mm kaum erreichend. Vs. 13, As. 26. I. 2 h später: Ampl. der Vs. nimmt langsam zu bis 6 mm und wieder ab bis 1 mm. Dauer der Periode 22′. II. 44′ später Zunahme der Ampl. bis 10 mm, dann Abnahme bis 0. Dauer der Periode 30′. III. 1 h 30′ später Vs. plötzlich ohne Treppe 13 mm; von nun an bleibt V. unausgesetzt tätig bis zum Abschluß der Beobachtung; Frequenz regelmäßig allmählich von 16 bis 24 ansteigend; in den letzten 2 h Ampl. 9 bis 6 mm. Dauer der Periode 5 h 30′.
11. 2. VII. 13	Frequ. 38	2 h 30′ 105 ccm	Vs. 0 As. 0	I. nach 8 h zwei kleine Gruppen minimaler Vs. II. 1 h später erreicht die Ampl. langsam 4,5 mm, Frequ. 20. Dauer der Periode 1 h 14′. III. 1 h später seltene treppenförmig 5 mm erreichende Vs. Beobachtung unterbrochen.
12. 10. VI. 13	Ampl. 29 Frequ. 52	1 h 30′ 113 ccm	Vs. 0 As. kaum sichtbar	Erholung ununterbrochen, aber unvollständig. Nach 1 h 48′ minimale Vs. sichtbar, langsam treppenförmig, zunächst binnen 3 h 41′ auf 5 mm Ampl. an-

Nummer und Datum des Versuchs	Normale Amplitüde und Frequenz (in 1′)	Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden. (Die erste Zeitangabe im vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet; alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
				steigend (Vs. 22); 36′ später ein Maximum von 8 mm erreichend und dann noch weitere 4 h weitergehend; die Frequ. erreicht zuletzt 28 bis 29. Rhythmus regelmäßig; in den darauffolgenden 2 h erfolgt unter rascher Abnahme der Ampl. Sistierung der Herztätigkeit. **Dauer der Herztätigkeit etwa 9 h.**
13. 9. VI. 13	Ampl. 22 Frequ. 45	1 h 87 ccm	Vs. 0 As. vorhanden	Nach 52′ Vs. deutlich, treppenförmig sehr langsam an Ampl. binnen 4 h 23′ bis auf 17 mm steigend. Ventrikeltätigkeit zweimal durch Pausen von 17′ und 10′ unterbrochen. Frequ. periodisch wechselnd (16—23). 3 Stunden später Status idem; Beobachtung abgebrochen. **Beobachtete Dauer der Herztätigkeit: 9 h 23′.**
14. 11. VI. 13	Ampl. 23 Frequ. 44	2 h 113 ccm	Vs. 0 As. noch sichtbar	**Erholung ununterbrochen.** Nach 1 h Vs. schwach sichtbar, allmählich (Treppe), binnen 2 h 40′ 9 mm Ampl. erreichend, 1 h 30′ später 17 mm, bis zuletzt wieder auf 13 mm sinkend. Frequ. zwischen 20—32. Tätigkeit ziemlich regelmäßig. Beobachtung unterbrochen. **Beobachtete Dauer der Herztätigkeit 7 h.**
15. 7. IV. 13	Ampl. 17 Frequ. 41	1 h 130 ccm	Vs. 0 As. ?	Vs. erst lange Zeit 0, allmählich wieder sichtbar, aber 1 mm Ampl. nicht erreichend; erst nach 5 h 28′ plötzlich ohne Treppe regelmäßige Vs. von 7 mm Höhe, langsam bis 10 mm anwachsend; die Frequ. stieg allmählich von 9 auf 16. Zuletzt sank die Ampl. wieder auf 4 mm. **Beobachtete Dauer der Herztätigkeit 4 h.**

Nummer und Datum des Versuchs	Normale Amplitude und Frequenz (in 1′)	Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende d. Spülung	Spontane Erholungsperioden. (Die erste Zeitangabe ist vom Moment der Unterbrechung der Spülung an gerechnet; alle folgenden beziehen sich auf die unmittelbar vorhergehenden Zeitangaben.)
16. 8. IV. 13	Ampl. 15 Frequ. 36	46′ 80 ccm	Vs. 0 As. sichtbar	Nach 1 h 38′ Vs. schwach, aber deutlich sichtbar; 1 h später Vs. Ampl. 2 mm, Frequ. 26; 2 h 30′—5 h 30′ später Ampl. 18 mm. Frequ. 16, regelmäßig; dann noch weitere 3 h 30′ beobachtet; in den letzten 2 h Pausen in der Herztätigkeit von 1/2—1′ Dauer. Beobachtete Dauer der Herztätigkeit 10 h 30′.
17. 24. VI. 13	Ampl. 25 Frequ. 39	2 h 30′ 186 ccm	Vs. 0 As. 0	Nach 1 h 24′ schwache Tätigkeit des V., die in unregelmäßigen häufigeren durch Stillstände unterbrochenen Perioden auftritt, wobei die Ampl. in maximo 7 mm erreicht. Dauer dieser Tätigkeit 8 h 30′. Erholung sehr gering.
18. 26. VI. 13.	Ampl. 19 Frequ. 42	4 h 40′ 213 ccm	Vs. 0 As. 0	Keine Erholung nach 8 Stunden.

Anhang zu Kapitel 3.

Spülung des Herzens mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung.

Im Anschluß an dieses Kapitel habe ich noch über einige Versuche zu berichten, bei welchen das Herz mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung gespült worden ist. Es ist schon durch Untersuchungen früherer Autoren bekannt, daß das Herz bei Anwesenheit von Bikarbonat gegen die erschöpfende Wirkung der Kochsalzlösung widerstandsfähiger ist.

Meine eigenen Versuche bestätigen dies. Bei der Spülung mit reiner Kochsalzlösung waren in der Regel nach 20—30′ keine Ventrikelbewegungen mehr sichtbar. Die Kurve des Abfalls der Amplitüden (bei langsamem Trommelumlauf) war ziemlich steil; gegen das Ende nahm fast immer der Tonus etwas zu. Auch die Spülung mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung verursachte anfangs rasch Sinken

der Amplitüde bis auf $^1/_3$—$^1/_4$ der normalen. Dann stellte sich unter vier Fällen dreimal starke Tonuszunahme (bis 14 mm) ein, und unter Schwankungen des Tonus, der Amplitüde und der Frequenz dauerten die Vs. 42′ bis 1h 52′ fort. Die Figuren 4 und 5 veranschaulichen den Unterschied der Erschöpfungskurven bei beiden Arten der Spülung.

Im übrigen verhält sich das mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung gespülte Herz (die Resultate bei 0,1 bzw. 0,03 pro Mille $NaHCO_3$ waren die gleichen) ebenso wie nach der Spülung mit reiner Kochsalzlösung.

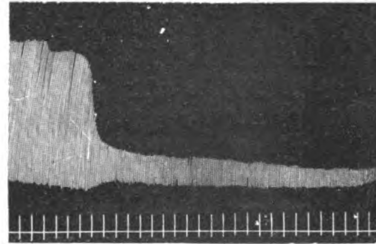


Fig. 4.
Anfang der Erschöpfungskurve bei Spülung mit reiner Kochsalzlösung. a. Beginn der Spülung. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

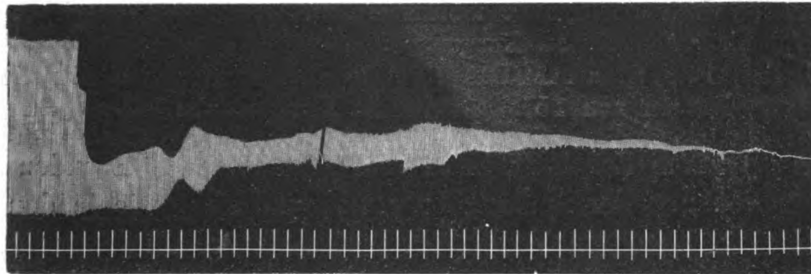


Fig. 5.
Erschöpfungskurve bei Spülung mit bikarbonathaltiger (0,1 pro Mille) Kochsalzlösung, bis zur Sistierung der Vs. Bei a. Beginn der Spülung. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

Als Belege folgen einige Versuchsprotokolle.

1. 11. XII. 13. Das Herz (normal: Amplitüde 30 mm, Vs. 29) wurde zunächst nur 5′ lang von 9h 32—37′ gespült (NaCl 7,2 $NaHCO_3$ 0,1 auf 1000).

9h 37′ Amplitüde 7 mm; nach Unterbrechung der Spülung:
9h 45′ Amplitüde **30 mm** Vs. 29.
9h 50′—10h 40′ erneute Spülung (152 ccm Spülflüssigkeit).

9h 54′	Amplitüde	7 mm	
9h 58′	»	11 »	
10h —′	»	3 »	
10h 3′	»	11 »	
10h 5′	»	4 »	Vs. 35
10h 16′	»	8 »	» 16

10^h 30′ Amplitüde 1 mm » 16 As. 31
10^h 39′ » 0 » » 0 » 27
10^h 40′ Spülung unterbrochen; Stillstand des Ventrikels.
11^h —′ As. 27 } Vs. 0
11^h 48′ » 25
1^h 35′ » 21
3^h —′ » 19
4^h 10′ » 21
5^h 39′ » 18
8^h 35′ unvermittelt ohne Treppe Gruppe von 6 Vs. Amplitüde 12 mm, dann wieder Stillstand.
8^h 46′ eine einzige Vs. Amplitüde 10 mm.
9^h 6′—16′ Gruppe von Vs. (ohne Treppe) Amplitude 13 mm.
9^h 16′—10^h in periodischen Gruppen minimale Vs. (unter 1 mm Amplitüde).
10^h—11^h 27′ in Zwischenpausen von 4—6′ einzelne Vs. (Amplitüde 13 mm).

11^h 30′ Ventrikel schlägt von nun an, wenn auch sehr langsam und unregelmäßig, anhaltend. Amplitüde 23 mm. Anfangs periodische Tonuszunahme, am Ende der Systole mehrmals Extrasystolen. Von da an nicht beobachtet bis am nächsten Morgen.

12. XII. 13. 8^h a.m. Das Herz schlägt in Gruppen mit ziemlich gleichlangen Pausen von 15″. Amplitüde 22 mm. Vs. 10.

Die spontane Erholung hatte also erst etwa 10 Stunden nach der Unterbrechung der Spülung begonnen und sich, wie in den oben tabellarisch mitgeteilten Versuchen, periodenweise fortgesetzt. Nach 13 Stunden erst wurde die Herzaktion anhaltend und zeigte die Merkmale der prävalierenden Ca-Wirkung. Die übrigen Versuche bringen den Nachweis der Kalkempfindlichkeit und des Kalimangels des Herzens und zeigen, daß durch Kalizufuhr die Kompensation bewirkt worden ist.

2. 4. II. 13. Das Herz (normal: Amplitüde 27 mm) war von 9^h 2′ bis 10^h 30′ (1^h 28′ lang) gespült worden (NaCl 7,5, $NaHCO_3$ 0,03 auf 1000). Im Anfang der Spülung große Schwankungen der Amplitüde und Wechsel der Frequenz zwischen 1 und $^1/_2$. Um

10^h 24′ Stillstand des Ventrikels.

10^h 30′ Kanüle und Herz entleert und mit R. Fl. gefüllt. Binnen 2′ steigt der Tonus auf 25 mm. Systole an der Kurve nur durch kleine Zacken angedeutet. Das Herz verharrt in dieser Dauerkontraktion mit einigen Schwankungen des Tonus 10′ lang; hierauf gleicht sich die Tonussteigerung sehr allmählich wieder aus; der Ventrikel verbleibt aber bis 4^h 35′ (4 Stunden lang) im Stillstand.

3. 12. XII. 13. Das Herz (normal: Amplitüde 25 Vs. 35) wurde 1^h 23′ lang (9^h 28′ — 10^h 51′) gespült (NaCl 7,2, $NaHCO_3$ 0,1 auf 1000). Die Details der Erschöpfungskurve können übergangen werden; 11^h war nur noch As. sichtbar.

11h 40′ Kanüle und Herz entleert und dann mit R. Fl. gefüllt, die auf 1000 ccm 7,5 NaCl, **0,3** KaCl und 0,1 $CaCl_2$ enthielt. Danach zunächst tetanische Tonusschwankungen mit kaum erkennbaren Zacken von Vs. As. 30.

11h 52′ noch **0,25** mg KCl in die Kanüle

11h 55′ As. 35.

12h As. 38. Der Ventrikel verfällt immer wieder in Dauerkontraktion, während As. zunimmt.

12h 15′ As. 36.

12h 20′ Vs. deutlich, aber kaum 1 mm hoch.

12h 40′ Vs. Die Amplitüde nimmt langsam zu auf 2 mm.

12h 45′ Vs. 16, hat in einer Treppe die Amplitüde 4 mm erreicht.

1h Vs. **33**, Alternans.

1h 20′ Vs. 19, Amplitüde 8 mm. Ausfälle von Vs.

2h Amplitüde 12 mm.

3h Amplitüde 20 mm. Arhythmie, Frequenzwechsel, Pausen.

4h 14 noch **0,25** mg KCl in die Kanüle. Hierauf verschwindet allmählich bis auf einzelne Ausfälle von Vs. die Arhythmie. Die Frequenz der Vs. schwankt binnen einer Stunde von 36—38. Von

5h 36′ — 11h 30′ bei konstanter Amplitüde 20 mm, regelmäßige Ventrikeltätigkeit, Frequenz 32—36. Ausfälle von Vs. aus dem regelmäßigen Rhythmus kamen bis zuletzt vor.

4. 17. XII. 13. Das Herz (normal: Amplitüde 20 mm, Vs. 42) wurde 43′ lang, von 9h 15 — 57′, gespült (NaCl 7,2, $NaHCO_3$ 0,1 auf 1000 ccm). Am Ende der Spülung ist keine Vs. mehr sichtbar.

9h 58′ Kanüle und Herz entleert und mit R. Fl. gefüllt; sofort Zunahme des Tonus um 12 mm; es beginnen zugleich Vs. in unregelmäßiger Schlagfolge, die um

10h 59′ unter allmählicher Wiederabnahme der Tonus fast vollständig wieder aufgehört haben. Kanüle und Herz werden nun mit R. Fl. (7,5 NaCl, 0,3 KCl, 0,1 CaCl auf 1000 ccm) gefüllt. Vs. beginnt unter diesmal nur geringer Tonuszunahme sofort wieder.

11h 5′ Vs. 42, As. 42

11h 10′ » 46. Amplitüde 7 mm. Vs. und As. behalten von nun an die hohe Frequenz bei. Der Rhythmus ist, abgesehen von zeitweiligen Ausfällen von Vs., regelmäßig. Die Amplitüde steigt bis

3h nicht höher als auf 9 mm.

In Versuch 3 waren also 0,3 mg KCl noch nicht ausreichend, um die Wirkung von 0,1 mg $CaCl_2$ bis zur Regelmäßigkeit der Herzaktion auszugleichen. Es bedurfte hierzu noch eines weiteren Zusatzes von 0,5 mg KCl. Im vierten Versuch scheinen 0,3 mg KCl umgekehrt insofern schon zu einer Prävalenz der Kaliumwirkung geführt zu haben, als zwar regelmäßiger Rhythmus und normale Frequenz, aber nur etwa die Hälfte der normalen Amplitüde erreicht wurde.

4. Kapitel.

Die Wirkungen von Kalziumchlorid und Kaliumchlorid.

In der zuletzt mitgeteilten Versuchsreihe ergab sich, daß das Herz unmittelbar nach der erschöpfenden Spülung mit Kochsalzlösung gegen Chlorkalzium abnorm empfindlich ist. Um dem Verständnis derartiger Störungen der Kompensation der $Ca^{\cdot\cdot}$- und $K^{\cdot}$-Wirkung womöglich näher zu kommen, versuchte ich zunächst festzustellen, in welchem Umfang im Herzen, das von Beginn mit der gebräuchlichen R. Fl. arbeitet, die Steigerung des Ca- bzw. K-Gehaltes der R. Fl. durch deren gegebenen Gehalt an K bzw. Ca kompensiert wird und unter welchen Erscheinungen sich die Störung der Kompensation bei zunehmender Konzentration des einen der beiden Salze im Herzinhalt zu erkennen gibt. In der einen Versuchsreihe blieb demnach der Gehalt der Speisungsflüssigkeit an KCl (0,1 pro Mille) in der anderen der an $CaCl_2$ (0,2 pro Mille) während des ganzen Versuchs unverändert.

Der R. Fl., mit welcher das Herz zu Beginn arbeitete, wurden von Versuch zu Versuch steigende Mengen von $CaCl_2$ bzw. KCl aus einem Tropfglas (16 Tropfen pro 1 ccm) zugesetzt. Da das Volumen des Herz- und Kanüleninhaltes stets 1 ccm betrug und in jedem Versuch nur ein Tropfen der verschieden konzentrierten Salzlösungen gebraucht wurde, ergab sich die neue Konzentration hinreichend genau durch eine einfache Rechnung, bei welcher natürlich die in der R. Fl. schon vorhandene und die extra zugegebene Menge des betreffenden Salzes addiert wurden. Der Angabe dieser Konzentrationen ist in den Versuchsprotokollen noch der Wert des Quotienten $\frac{CaCl_2}{KCl}$ bzw. $\frac{KCl}{CaCl_2}$, der für die R. Fl. 1,0 bzw. 0,5 beträgt, für die neue Konzentration beigefügt.

I. Chlorkalzium.

Um den Einfluß individueller Verschiedenheiten der Herzen einigermaßen zu eliminieren, sind für jeden Fall mindestens zwei bis drei Einzelversuche ausgeführt worden. In der nachfolgenden Übersicht der Versuchsresultate (Tabelle 7) sind aus den Protokollen nur die wichtigsten Daten ausgezogen und die Wirkungsgrade nach Stufen aneinandergereiht.

Tabelle 7.

Übersicht der nach Anwendung steigender Mengen von Kalziumchlorid auftretenden Wirkungen.

1. **Stufe.** C (Konzentration pro Mille) 0,26. Q $\left(\frac{CaCl_2}{KCl}\right)$ 2,6. Drei Versuche. Beobachtungsdauer 9—13^h.

   In zwei Versuchen blieb die Herztätigkeit bis zum Ende der Beobachtung normal, nur nahm die Schlagzahl bei fortdauernd regelmäßiger Schlagfolge von 38 auf 48, bzw. von 50 auf 56 pro 1′ zu. Im dritten Versuch traten im späteren Verlauf, aber nur vorübergehend, Rhythmuswechsel und Ausfall einzelner Vs. auf.

2. **Stufe.** C. 0,32. Q. 3,2. Drei Versuche. Beobachtungsdauer 8—14^h.

   In einem Versuch blieb die Herzaktion 14^h (bis zum Ende der Beobachtung) **normal**. Einmal nahm die Frequenz stetig von 37 bis 22 ab, stieg aber zuletzt wieder auf 30. Im dritten Versuch traten schon nach 15′, unter Zunahme der Amplitüde von 20 auf auf 25 mm, Ausfälle von Vs., dann periodischer Frequenzwechsel zwischen 1 und $^1/_2$, nach 4 Stunden Pausen der Vs. von 5—8″ Dauer auf, welch letztere aber weitere 5^h später wieder verschwanden, während der periodische Frequenzwechsel bestehen blieb.

3. **Stufe.** C 0,45. Q. 4,5. Drei Versuche. Beobachtungsdauer 12—14^h.

   Im ersten Versuch sank die Frequenz bei gleichbleibender Amplitüde binnen 4^h stetig von 50 auf 35. Dann erfolgte bis zur 14. Beobachtungsstunde weitere Verlangsamung auf 21—28 durch Ausfälle (10—13 pro 1′) von Vs. ohne daß sich dabei der Rhythmus änderte. Am folgenden Morgen arbeitete das Herz bei wenig veränderter (19 auf 16 mm) Amplitüde in durch Pausen von 10″ unterbrochenen Gruppen.

   Im zweiten Versuch zuerst unter Anstieg der Amplitüde von 21 auf 24 mm Abnahme der Frequenz von 42 auf 36; nach 1 Stunde vorübergehend Halbierung, dann Ausfälle von Vs. und Wechsel der Frequenz zwischen 1 und $^1/_2$. Nach 3^{h}30′ Tätigkeit in Gruppen. Die Pausen erreichen die Dauer von 30″.

   Im dritten Versuch nach 20′ Extrasystolen, dann Halbierung und Frequenzwechsel zwischen 1 und $^1/_2$ 5^h 45′ lang. In den letzten 5 Stunden Tätigkeit in Gruppen; Dauer der Pausen 6″. Frequenz während der Gruppen annähernd normal, 40—36.

4. **Stufe.** C. 0,7. Q. 7,0. Zwei Versuche. Dauer der Beobachtung 10 und 13$^1/_2{}^h$.

   Im ersten Versuch nach 39′ bei gleichbleibendem Rhythmus die ersten Ausfälle von Vs., deren Zahl pro 1′ allmählich auf 12 steigt. Nach 5^{h}24′ periodischer Frequenzwechsel zwischen 18 und 36, wobei die Amplitüde in den schnellen Gruppen 25—30 mm, in den langsamen 18—26 beträgt.

   Im zweiten Versuch nach 30′ Halbierung, dann Ausfälle von Vs. aus dem Halbrhythmus, so Abnahme der Frequenz bis auf 15. Nach 2^{h}40′ fast 2^h lang ganz regelmäßiger Rhythmus mit bis 36 zunehmender Frequenz; in den letzten 4^h wieder Ausfälle von Vs., keine längeren Pausen.

5. Stufe. C. 1,4. Q. 14,0. Drei Versuche.

1. Versuch: sofort Tonussteigerung (4 mm). Nach 15′ unter Zunahme der Amplitüde von 18 auf 22 mm Abnahme der Frequenz von 35 auf 17, systolisches Plateau 1″. Nach 28′ erste Pause (40″) nach 42′ zweite Pause (12′) nach 54′ dritte Pause (19′); dann 17′ lang regelmäßig 17 Vs. pro 1′; systolisches Plateau hat abgenommen. Nach noch zwei weiteren langen Pausen von 23 und 30′ noch eine Gruppe von 10 und 24 mm hohen Vs., dann 5h 33′ lang, noch einmal von einer kleinen Gruppe tetanischer Vs. unterbrochen und dann noch 1h 30′ andauernd Stillstand des Ventrikels. Beobachtungsdauer 9h.

2. Versuch: Keine Tonussteigerung; unter Zunahme der Amplitüde von 21 auf 28 mm stetige Abnahme der Frequenz von 32 auf 18; nach 1h 35′ periodischer Frequenzwechsel dann Arhythmie. Dauer der Beobachtung 3h 35′.

3. Versuch: Sofort unter Alternation Tonussteigerung (11 mm); schon nach 7′ lange Pausen (5′), während welcher auch die As. sistierte, nach 20′ nur noch 4 Vs. in 1′. Dauer der Herzperiode 4″; systolisches Plateau 1,8″; einige Minuten Verschmelzung mehrerer Impulse zu Dauerkontraktionen; die einzelnen Impulse an der fast gradlinigen Gipfellinie nur durch seichte Zacken angedeutet. Amplitüde dieser Dauerkontraktionen 30 mm (normal 21 mm). Beobachtungsdauer 4h.

6. Stufe. C. 2,0. Q. 20,0. Vier Versuche.

1. Versuch: Binnen 28″ Tonussteigerung um 3 mm; nach 2′ regelmäßiger Halbrhythmus (21), nur 2′ andauernd, dann lange Pausen und pro 1′ nur 4—5 Vs. Nach 35′ Stillstand des Herzens in Diastole für die Dauer von 1h 50′; während derselben ruhen auch die Atrien, während am Sinus noch, allmählich abnehmend, 32, 28, 27 Pulse zu zählen sind. Am Ende des Stillstands setzt ohne Treppe die Vs. mit 24 mm hohen Schlägen wieder ein; 16′ später mehrere Dauerkontraktionen (Tetani). Hiernach entwickelt sich die typische Tätigkeit in Gruppen; im Beginn derselben meist systolisches Plateau und Tonussteigerung. Dauer der Pausen etwa 1′. Nach 8h trat systolischer Stillstand ein. Beobachtungsdauer 8h.

2. Versuch. Sofort Tonussteigerung (4,5 mm); dann binnen 1h 20′ allmähliche Abnahme der Frequenz von 42 auf 4, ohne ausgesprochene Gruppenbildung; systolisches Plateau. Nach 2h 20′ Dauerkontraktionen (Tetani). Das Herz arbeitet dann noch 5h lang in langsamster Frequenz (4 in 1′), meist in Gruppen, zuweilen auch kontinuierlich. Von der 6. Stunde an werden die Gruppen und Pausen permanent; das systolische Plateau hat sich verringert; im Beginn jeder Gruppe raschere Schläge mit Tonuszunahme; 3h später Herzstillstand. Beobachtungsdauer 9h.

3. Versuch. Im Beginn schwache Tonuszunahme; dann unter Ausfall von Vs. Abnahme der Frequenz von 50 auf 20. Tätigkeit des Herzens sonst regelmäßig; keine Gruppenbildung; geringes systolisches Plateau; dann periodischer Frequenzwechsel; erst nach 5h 30′ Tätigkeit in Gruppen mit langen Pausen. Beobachtungsdauer 10h.

4. Versuch: Im Anfang starke Tonuswirkung (11 mm). Sehr rasch binnen 3′ Abnahme der Frequenz auf 2—1 Vs. in 1′. Während der Pausen auch keine As. aber 32 Sinuspulse; systolisches Plateau bis 3″ Dauer; schon nach 2h Herzstillstand. Beobachtungsdauer 2h.

Von der Mitteilung weiterer Versuche, die mit der unter Stufe 6 angegebenen und noch höheren Konzentrationen von $CaCl_2$ ausgeführt wurden, kann ich hier absehen, da die Resultate lediglich für das Studium der Dynamik des Herzens unter diesen Bedingungen Interesse bieten. Die Hauptergebnisse meiner Untersuchungen kann ich aber im folgenden kurz zusammenfassen.

Die nicht kompensierte Ca¨-Wirkung zeichnet sich durch eine große Mannigfaltigkeit der Intensität und Aufeinanderfolge der Erscheinungen aus, so daß kaum zwei Versuche in ihrem Verlaufe sich einigermaßen gleichen. Der Ventrikel ist zwar entschieden mehr als die übrigen Herzteile für die Ca¨-Wirkung empfindlich, es kommen aber, besonders bei den höheren Graden der Wirkung, auch Anomalien an den Vorhöfen, wie Abnahme der Schlagzahl und temporäre Stillstände, von verschiedener Dauer vor. Ventrikelautomatie bei ruhenden Vorhöfen habe ich nur zweimal beobachtet. Während lange dauernder Ruhe des Ventrikels und der Vorhöfe konnte mehrmals der Fortgang der Sinustätigkeit konstatiert werden.

Schon bei den geringsten Graden der Wirkung zeigt sich die Tendenz zur Abnahme der Schlagzahl des Ventrikels. Nur zweimal trat nach im übrigen unwirksamen Dosen Beschleunigung ein. Die Abnahme der Frequenz entwickelt sich entweder stetig oder unvermittelt in Form der Halbierung oder endlich durch Ausfälle von Vs., unter Beibehaltung des gegebenen Rhythmus; alle diese drei Modi können sich in ein und demselben Versuch kombinieren. Eines der konstantesten Merkmale der Ca-Wirkung ist die Tätigkeit des Herzens in Gruppen; sie kommt bei den schwächsten und stärksten Graden der Wirkung vor und bildet in der Regel das letzte und am längsten andauernde Stadium. Längere Pausen oder Stillstände beobachtet man bei starker Wirkung häufig schon im Anfang; später werden sie dann in der Regel kürzer und folgen regelmäßiger aufeinander. Daß Kalzium die Amplitüde der Vs. steigert, ist lange schon bekannt. Gewöhnlich tritt diese Wirkung schon bald zutage; ein erreichtes Maximum bleibt dann konstant bestehen, gleichviel ob sonstige Störungen mehr oder weniger hervortreten. Bemerkenswert ist, daß bei unvermitteltem Frequenzwechsel, entgegen der Regel, die rascheren Schläge fast immer die höhere Amplitüde haben als die niedrigeren. Das Phänomen der »Treppe« kommt im Verlaufe der Ca-Wirkung sehr selten und nur andeutungsweise vor. Auch nach langen Ruhepausen setzt die Vs. gewöhnlich sofort mit maximaler Amplitüde ein.

Wirkungen auf den Tonus habe ich nur von der 5. Stufe an,

und auch da nicht immer, am Anfang der Wirkung beobachtet. Sie gleichen sich zunächst bald wieder aus, können aber in späteren Stadien der Wirkung periodisch wiederkehren.

Verlängerung der Systole, Verschmelzung mehrerer Vs. und die als »Tetanus« bezeichneten Dauerkontraktionen sind schon von S. Ringer[1]), Göthlin[2]) u. a. beobachtet und beschrieben worden. Besonders in diesem Punkte differieren die Befunde einzelner Versuche oft sehr erheblich. Häufig erreicht diese Anomalie nach einiger Zeit ein Maximum, von welchem sie allmählich wieder abfällt. Durch häufiger wiederholte elektrische Reizung kann man das systolische Plateau allmählich zum Verschwinden bringen — nach der Unterbrechung der Reizung kehrt es dann wieder. In diesem und manchen anderen Punkten, auf die ich hier nicht näher eingehen will, sind Ähnlichkeiten mit der Veratrinwirkung zu erkennen.

Bei der Untersuchung der elektrischen Reizbarkeit fand ich, daß von der 4.—5. Stufe der Wirkung an Extrasystolen schon dicht am Ende der Systole zu erzielen sind, die refraktäre Phase also verkürzt ist. Im allgemeinen kann bei Wirkungen mittleren und stärkeren Grades die elektrische Reizbarkeit periodisch ganz verschwinden und wieder auftreten. Bei intermittierender Herztätigkeit sind während längerer Pausen meistens, aber auch nicht immer, auch die stärksten elektrischen Reize unwirksam. Auch nach sehr langer Versuchsdauer und bei starken Graden der Wirkung habe ich das Herz, wenn es tätig war, fast immer auch noch elektrisch reizbar befunden. Im übrigen kam ich bei vielen Reizversuchen hinsichtlich der Schwankungen der Erregbarkeit durch elektrische Reize zu den gleichen Resultaten, die H. Öhrwall[3]) für das erstickende Herz genau beschrieben hat. Überhaupt ist auch in anderen Punkten eine große Ähnlichkeit der Wirkungen des Kalziumchlorid und des Sauerstoffmangels unverkennbar.

Die Grenze der Kompensation liegt nach den mitgeteilten Versuchen zwischen den $CaCl_2$-Konzentrationen 0,32—0,45 pro Mille, wo die als Speisungsflüssigkeit dienende Salzlösung 3,2—4,5 mal soviel $CaCl_2$ als KCl enthält.

Im vorstehenden sind nur die für den Hauptgegenstand dieser Arbeit wichtigeren Punkte der $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung berührt. Im übrigen

1) Journ. of Physiol. **3**, 380.
2) Skand. Arch. f. Physiol. **12**, 1.
3) Skand. Arch. f. Physiol. **7**, 220.

beabsichtige ich mein umfangreiches Beobachtungsmaterial in einer besonderen Abhandlung später zu verwerten.

II. Chlorkalium.

In der gebräuchlichen R. Fl. ist halb so viel KCl als $CaCl_2$ enthalten. Man kann aber, unbeschadet der Ausdauer und Regelmäßigkeit der Herzaktion, den Kaliumchloridgehalt verdoppeln. Ich werde im folgenden nur solche Versuche berücksichtigen, die mit der gebräuchlichen R. Fl. (0,1 pro Mille KCl) und im übrigen ebenso wie die Versuche mit Chlorkalzium angestellt worden sind.

Die Grenze der Empfindlichkeit des Froschherzens gegen Kaliumsalze ist zuletzt von Tetens Hald[1]) für das isolierte Herz von Temporarien (Williams Apparat. KCl in verdünntem Rinderblut, dessen Gehalt an KCl zu 0,1 pro Mille angenommen wird) bestimmt worden: er fand bei 0,6 pro Mille noch keine Wirkung, während sie bei 0,8 pro Mille deutlich hervortrat.

Meine eigenen Versuche ergaben für 0,35—0,40 pro Mille $\left(\frac{KCl}{CaCl_2} = 1,7 - 2,0\right)$ keine erhebliche Veränderung der Herztätigkeit; bei 0,70 pro Mille (Q. = 3,5) war in mehreren Versuchen die Prävalenz der K-Wirkung unverkennbar vorhanden. Die Grenzkonzentration würde demnach zwischen 0,4 und 0,7 pro Mille liegen, etwas höher als für $CaCl_2$. Von der ausführlichen Mitteilung der auf die unwirksam befundenen Konzentrationen bezüglichen Versuche sehe ich ab. Von den mit 0,7 pro Mille und darüber ausgeführten Experimenten folgen unten Protokolle, denen ich einige Bemerkungen über den Verlauf der nicht kompensierten $K^{\cdot}$-Wirkung vorausschicke. Sie tritt rascher auf als die $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung und hat viel weniger als letztere den progressiven Charakter. Vorhöfe und Sinus sind gegen Kaliumchlorid bedeutend weniger empfindlich als der Ventrikel; auch durch hohe KCl-Konzentrationen, z. B. 2,6 pro Mille, welche die Ventrikeltätigkeit dauernd aufhoben, wurde die Vorhofstätigkeit nur für kurze Zeit vorübergehend sistiert, im übrigen nur etwas verlangsamt.

Der Ventrikel reagiert meistens sofort mit Abnahme der Amplitüde, bald darauf auch mit Verlangsamung der Schlagzahl, sei es in Form der Halbierung, sei es durch Ausfälle von Vs. Fast immer tritt im weiteren Verlauf in verschiedenen Abstufungen der Regelmäßigkeit Alternation, oft von stundenlanger Dauer, auf. Höhere

1) Dieses Archiv **53**, 227, 1905.

Konzentrationen führen bekanntlich rasch zum diastolischen Stillstand. Endlich ist die K-Wirkung in gewissen Grenzen spontan reversibel und der Verlauf periodisch.

Es ist zwar schon lange bekannt, daß die Kalisalzwirkung am Herzen von Kalt- und Warmblütern reversibel und am Froschherzen durch Auswaschen vollständig wieder zu beseitigen ist; es ist aber meines Wissens noch nicht darauf geachtet worden, wie das mit Kalisalz mehr oder weniger maximal vergiftete Froschherz sich verhält, wenn man es nach Eintritt des diastolischen Stillstandes ohne jeden weiteren Eingriff sich selbst überläßt. Als Beispiele gebe ich die Protokolle von zwei Versuchen, in welchen die Steigerung der KCl-Konzentration im Beginn zum Ventrikelstillstand führte. Im ersten dieser Experimente betrug die Konzentration nur 0,7 pro Mille.

19. VII. 13. Eskulentenherz mit R. Fl. gespeist. Normal: Vs. 38—40 in 1′. Amplitüde 19,5 mm. 10^h 38′ a. m. gelangen 0,6 mg KCl in die Herzkanüle (Gesamtkonzentration an KCl 0,7 pro Mille). Binnen 20″ sinkt die Amplitüde auf 5 mm; der Ventrikel steht zunächst nicht still, sondern schlägt unregelmäßig alternierend im Halbrhythmus weiter.

10^h 55′ Vs. 22, As. 44.
11^h 10′ Vs. 21, As. 42.
11^h 47′ Vs. 0, As. 38.

Von nun an bleibt bei Fortgang der Vorhofstätigkeit der Ventrikel im Stillstand 1^h 42′ lang, bis

1^h 29 p. m. sich zunächst Perioden von 1—1,5 mm hohen Vs. zeigen. Diese minimale Ventrikeltätigkeit dauert unverändert 46′ lang, bis um

2^h 15′ p. m. unvermittelt ohne »Treppe« regelmäßige 27 mm hohe Vs. einsetzen (Vs. 40, As. 40). Diese regelmäßige Periode dauerte 22′; von

2^h 37′ p. m. an erfolgen zeitweilig Anfälle von Vs. und zugleich erst langsamere, dann raschere Abnahme der Amplitüden und Alternation;

5^h p. m., also 3^h 31′ nach Beginn der Tätigkeitsperiode ist wiederum Ventrikelstillstand eingetreten. As. während desselben regelmäßig, 32 in 1′; 4^h 45′ später, um

9^h 45 p. m. abermals plötzlich eine neue Tätigkeitsperiode (Vs. und As. 30. Amplitüde 27 mm), das Herz arbeitete die ganze Nacht hindurch;

am 20. VII. 13, 7^h 45′ a. m. Vs. 13 (regelmäßig) Amplitüde 26 mm.

10^h 40′ a. m. Vs. 21, Amplitüde 22 mm. Von nun an wird die Tätigkeit des Ventrikels unregelmäßig aussetzend; die Amplitüden nehmen ab;

1^h 4′ p. m. ist wiederum Ventrikelstillstand eingetreten, während die Vorhöfe noch schlagen. Beobachtung abgebrochen.

Der Wechsel von Tätigkeit und Ruhe während des ersten Teils dieses Versuchs ist durch das Diagramm (Fig. 6) graphisch veranschaulicht. Die den Tätigkeitsperiden entsprechenden weißen Felder geben auch die Amplitüden der Vs. an, die Zeitmarken entsprechen Stunden.

Um den Gang der Wirkung in den späteren Stadien länger beobachten zu können, habe ich mehrmals den Versuch in den Abendstunden begonnen und die Trommel des Kymographions, nachdem durch eine höhere K-Konzentration Herzstillstand eingetreten war, während der Nacht arretiert. Eine während der Nacht auftretende

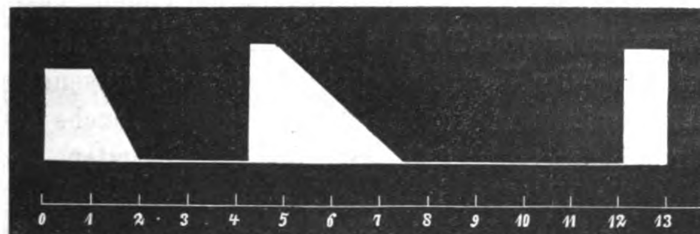


Fig. 6.

Tätigkeitsperiode mußte sich dann auf der Kurve markieren, und die Beobachtung konnte während des ganzen folgenden Tages fortgesetzt werden. Nachstehend sei auch ein solcher Versuch genauer beschrieben.

25. VII. 13. Eskulentenherz mit R. Fl. gespeist. Normal: Vs. 47. Amplitüde 21 mm.

9^h 22′ p. m. kommen 1,2 mg KCl in die Herzkanäle (Gesamtkonzentration an KCl 1,3 pro Mille). Nach wenigen Sekunden Herzstillstand; an der Kurve sind bis 10^h nur schwache As. sichtbar. Trommel arretiert. In die Nachtzeit fiel wenigstens eine Tätigkeitsperiode (Amplitüde 26 mm).

26. VII. 13.

6^h 22′ a. m. Vs. 0. As. 20.

9^h 50′ a. m. Vs. 0. As. 20.

10^h 10′ a. m. minimale, an der Kurve eben sichtbare Vs.

10^h 14′ a. m. Vs. 25.

10^h 19′ a. m. Vs. 28. Die Amplitude nimmt nun treppenförmig zu und erreicht allmählich 27 mm (Vs. 15. As. 25).

10^h 29′ a. m. Vs. 26. As. 26, regelmäßig, von

10^h 37′ a. m. an fallen einzelne Vs. aus; unter unregelmäßiger Alternation sinkt die Amplitüde wieder allmählich bis

11^h 43′ a. m. auf 0. Die volle Ventrikelruhe dauerte diesmal 4^h 14′.

4^h 7′ p. m. kurze Periode minimaler Vs., von 4^h 15′ bis

6^h 45′ p. m. abermals Ventrikelruhe.

6^h 46′ p. m. neue Tätigkeitsperiode; unter treppenförmigem Anstieg wird um

7^h p. m. die Amplitüde 26 mm erreicht. Der Ventrikel arbeitet nun bei ziemlich konstanter Amplitüde, aber infolge von Ausfällen und Alternation etwas unregelmäßiger Schlagfolge bis

9^h 16′ p. m. Während der Nacht wurde nicht beobachtet; am folgenden Morgen

27. VII. 13. $7^h\,3'$ a. m. Ventrikelstillstand.

$8^h\,10'$ a. m. unvermittelt in unregelmäßigen Pausen einzelne bis 13 mm hohe Vs.

$8^h\,31'$ a. m. Vs. 4. Dann definitiver Ventrikelstillstand (nach 38^h). Die Vorhöfe kontrahieren sich noch 3^h später.

Während weitere, mit den Konzentrationen von 0,7 und 1,3 pro Mille ausgeführte Versuche wie die oben beschriebenen verliefen, kam es nach Einwirkung von 2,6 pro Mille nicht mehr zur temporären Wiederherstellung der Ventrikeltätigkeit; auch in diesem Falle waren die Vorhofskontraktionen nur im Anfang des Versuchs 40′ lang sistiert, während der ganzen übrigen 20^h fortgesetzten Beobachtung funktionierten die Vorhöfe.

In etwas anderer Form tritt die Periodizität der K˙-Wirkung auf den Ventrikel dann zutage, wenn es nicht zum Ventrikelstillstand kommt, was nach Einwirkung von 0,7—1,3 pro Mille KCl mehrmals vorkam. Die Wirkung äußerte sich hier in Abnahme der Amplitüde und sehr unregelmäßiger Alternation bei meistens halbierter Schlagzahl des Ventrikels. Solche Perioden wechselten dann mit anderen anfangs kürzeren, später längeren ab, während welcher unter meist reppenförmigem Anstieg der Amplitüde über die Norm der Alternans verschwand und der Ventrikel eine Zeitlang im regelmäßigen Rhythmus arbeitete. Bei diesen verschiedenen Formen der periodischen Tätigkeit — für die zuletzt beschriebene (Alternation) gibt Fig. 7

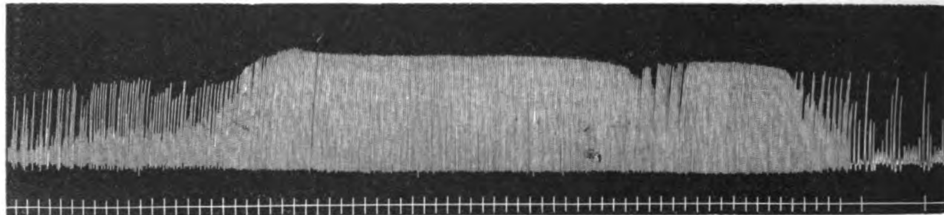


Fig. 7.

Tätigkeitsperiode im Verlaufe der K˙-Wirkung mit charakteristischer Alternation. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

eine Illustration — ist es besonders auffallend, daß im Gegensatz zu dem sonstigen Charakter der K˙-Wirkung die Höhe der Ventrikelamplitüden gesteigert erscheint, und so eine positiv-inotrope Wirtkung hervortritt.

Der Verlauf der K˙-Wirkung erinnert insofern an denjenigen der Ca¨-Wirkung, als auch bei letzterer, wie oben auseinandergesetzt

wurde, periodische Unterbrechungen der Ventrikelaktion von verschiedener Dauer häufig vorkommen. Hier fallen sie — wenigstens häufig — mit Schwankungen der Erregbarkeit für elektrische Reize zusammen. Bei der K˙-Wirkung habe ich diesen Punkt bisher nicht untersucht. Man kann in beiden Fällen auch daran denken, daß an den Orten des Elektrolytaustausches an der Herzwand infolge des Überwiegens der Konzentration an Ca- oder K-Verbindungen abnorme Zustände herrschen, durch welche möglicherweise die Konzentration der Elektrolyte im Herzinhalt periodenweise verändert werden könnte.

5. Kapitel.

Wirkung der Spülung des Herzens mit Salzlösungen, in welchen mehrere Bestandteile der R. Fl. fehlen.

Die Störung der Kompensation der K˙- und Ca˙˙-Wirkungen kann auch dadurch hervorgerufen werden, daß man das Herz mit Salzlösungen spült, in welchen ein oder zwei Bestandteile der R. Fl. fehlen. Ähnliche Versuche sind von E. Gross[1]) am Säugetierherzen ausgeführt worden.

Mich interessierte besonders die Frage, ob und unter welchen Erscheinungen sich das Froschherz nach längerer Fortsetzung solcher Spülungen erholt, ob es imstande ist, nach dem mit großer Wahrscheinlichkeit vorauszusetzenden Verlust eines Elektrolyten, die im Herzinhalt konstant bleibende Menge des anderen so weit aus sich selbst zu kompensieren, daß sich wieder eine andauernde Herztätigkeit herstellt.

a) Spülung mit kalziumchloridfreien Lösungen.

In der Tabelle 8 gebe ich eine Übersicht von Versuchen, bei welchen das Herz mit Salzlösungen gespült wurde, die kein Chlorkalium, aber neben der gewöhnlichen Menge von Kochsalz wechselnde Mengen von Kalziumchlorid enthielten. In den beiden letzten Versuchen war außerdem auch noch Bikarbonat zugegen.

1) Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 264, 1903

Tabelle 8.

Übersicht von Versuchen, in welchen sich das Herz nach Spülung mit kalziumchloridfreien, aber kalziumchloridhaltigen Salzlösungen spontan erholte.

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
1. 3. III. 1913	Ampl. 24 Frequ. 32	7,5 NaCl 0,1 $CaCl_2$ 1 h 40 ccm	Vs. 0 As. 27	Im Anfang der Spülung Tonuszunahme und Extrasystolen; nach 40′ Vs. 0, As. 27. 40′ nach Beendigung der Spülung As. zeitweilig 0. 1 h 30′ später unter starker Tonuszunahme Gruppe von Vs. Ampl. 2 bis 0 mm. Dauer der Periode 10′. 18′ später unter weiterer Tonuszunahme Gruppe von Vs. Ampl. 4—0 mm. Dauer der Periode 5′. 40′ später; inzwischen ist der Tonus wieder gesunken; jetzt unter neuer Zunahme desselben Gruppe von Vs. Ampl. 2—1 mm. Dauer der Periode 9′. 6′ und 11′ später zwei weitere sehr kurze solche Perioden. 1 h 22′ und 1 h 31′ später zwei ebensolche. 3′ später Beginn der letzten Periode, welche bis zur Beendigung der Beobachtung 10 h lang dauert. Zuerst 38′ lang etwa 1 mm hohe, ziemlich regelmäßige Vs., dann plötzlich ohne Treppe Vs. von der Ampl. 17 mm, später bis 19 mm. Frequenz immer langsam, von 13 allmählich auf 20 steigend. Rhythmus häufig wechselnd, bald regelmäßig, bald unregelmäßig; häufig Alternans, Vs. meistens 1/2 As., mitunter aber auch umgekehrt oder auch As. ganz aussetzend. Sequenz, soweit beobachtet, normal. Die Beobachtung wurde der Nacht wegen unterbrochen.

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
2. 4. III. 1913	Ampl. 25 Frequ. 28	7,5 NaCl 0,1 $CaCl_2$ 1 h 53 ccm	Vs. 0 As. 26	Während der Spülung Zunahme des Tonus, Abnahme der Amplitüde, Alternation; nach 27′ Vs. 0 As. am Ende der Spülung noch 26. 38′ nach Beendigung der Spülung ohne Treppe Gruppe von Vs. Ampl. 5—0 mm. Dauer der Periode 15′. 36′ später ohne Treppe Gruppe von Vs. Ampl. 13—0 mm, von mehreren Pausen unterbrochen. Dauer der Periode 32′. 30′ später ohne Treppe Gruppe von Vs. Ampl. 15—0 mm. Dauer der Periode 10′. Nunmehr folgte eine sehr lange Periode der Ruhe, während welcher die Vorhöfe weiterarbeiteten (As. 20). 5 h 18′ später infolge eines leichten mechanischen Reizes plötzlich ohne Treppe Vs. von der Ampl. 27 mm (Vs. 17, As. 34) so 1 h lang anhaltend bei meist regelmäßigem Rhythmus; die Frequ. des Vs. erreicht zuletzt 23, hierauf treten Pausen der Ventrikeltätigkeit auf. Die Ampl. nimmt langsam bis auf 5 mm ab; dann Herzstillstand.
3. 5. III. 1913	Ampl. 18 Frequ. 35	7,5 NaCl 0,05 $CaCl_2$ 1 h 65 ccm	Vs. 0 As. 30	Während der Spülung keine Tonuszunahme. Extrasystolen und zeitweilig Alternans; nach 18′ Vs. 0, As. 30, später vorübergehend 0. 1 h 2′ nach Beendigung der Spülung Gruppe von Vs. 1,5 mm. Dauer 20′. 50′ später Gruppe von Vs. 2—1 mm, die weitere 43′ später steil (Andeutung einer Treppe) die Ampl. 18 mm erreichen; von nun an unausgesetzte Ventrikeltätigkeit. Maximum der Ampl. 20 mm. Die Frequenz bleibt langsam (14 Vs.), Rhythmus zuweilen alternierend; auch Sequenz-

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
				anomalien kamen vor. Die ununterbrochene Tätigkeit dauerte 3h; dann unter Absinken der Amplitüde Stillstand des Herzens.
4. 28. III. 1913	Ampl. 16 Frequ. 30	7,5 NaCl 0,2 $CaCl_2$ 1h 76 ccm	Vs. 0 As. noch schlagend	Während der Spülung zuerst Zunahme des Tonus und der Amplitüde und fast sofort Abnahme der Frequenz auf $^1/_2$; erst nach 15′ werden die Vs. unvermittelt sehr niedrig und hören auf, während As. noch mit halbnormaler Frequenz weiterschlägt. 24′ nach Unterbrechung der Spülung kompleter Stillstand auch der As. 45′ später Gruppe 2 mm hoher Vs. Dauer der Tätigkeit 21′. 10′ später 5 Vs. 12 mm hoch mit Kontraktur. 4′ später Gruppe ohne Treppe mit 14 mm Ampl. einsetzend; Ampl. allmählich wieder auf 9 mm und zuletzt auf 0 sinkend. Frequenz: Vs. 9, As. 14. Dauer der Periode 43′. 1h 18′ später abermals ohne Treppe Periode von Vs. Amplitüde zuerst 12 mm, nimmt bei regelmäßigem Rhythmus wiederum bis 0 ab. Dauer der Periode 22′. Nunmehr sehr lange Periode der Ruhe, stellenweise von kleinen Reihen minimaler Vs., zuletzt einer etwas längeren Reihe von As. unterbrochen. — Nach 4h 33′ wiederum ohne Treppe Gruppe von Vs., die von der Ampl. 22 mm zunächst allmählich auf 12 mm, zuletzt ziemlich rasch wieder auf 0 absinken. Rhythmus unregelmäßig. Dauer der Periode 38′. Von nun fast dauernde Ruhe; nur sehr vereinzelt hier und da noch niedrige, ein einziges Mal eine 13 mm hohe Vs. 3h 15′ später definitiver Herzstillstand.

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
5. 1. III. 1913	Ampl. 20 Frequ. 22	7,5 NaCl 0,2 $CaCl_2$ 1h 54 ccm	As. 0 Vs. noch vorhanden	Während der Spülung 10′ lang große Schwankungen der Amplitüde (17 bis 1 mm), Halbfrequenz, Alternation und etwas Kontraktur. Nach 10′ Atrien stillstehend. Vs. treten bis zum Ende der Spülung in Zwischenräumen von 2—10′ auf; ebenso nach Beendigung der Spülung. 35′ nach Beendigung der Spülung Gruppe 1 mm hoher Vs. Dauer der Periode 10′. 8′ später Gruppe von Vs. (ohne Treppe) bis 8 mm hoch. Dauer der Periode 7′. 7′ später Gruppe von Vs. (ohne Treppe) 12 mm hoch (13 in 1′). Rhythmus unregelmäßig. Dauer der Periode 14′. 19′ später Beginn der letzten bis zum Ende des Versuchs 5h 30′ lang dauernden Periode. Zunächst erreicht Vs. ohne Treppe 10, später zeitweilig 14 mm; der zuerst unregelmäße Rhythmus wird nach 21′ regelmäßiger (Vs. 13—19). Es besteht vorwiegend Ventrikelautomatie bei ruhenden Arterien. 3h 40′ nach Beginn der Periode treten zunächst einzelne As. auf; hierauf wird die Ventrikelautomatie periodisch von einzelnen, jedesmal höheren, normal atrioventrikulären Systolen unterbrochen. In den letzten 1h 40′ wird die Ventrikeltätigkeit bei stetig abnehmender Amplitüde alle 2—3′ von 2—6′ langen Pausen unterbrochen. Während der Tätigkeitsperioden häufig Squenzanomalien. Dann definitiver Herzstillstand.

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
6. 21. V. 1913	Ampl. 18 Frequ. 24	7,5 NaCl 0,2 $CaCl_2$ 0,03 $NaHCO_3$ 15′	Vs. 0 As. 24	Während der Spülung Zunahme des Tonus, systolisches Plateau, Halbierung; zuletzt Vs. 0, As. 24. Nach Unterbrechung der Spülung 7h 29′ lange Periode der Ruhe des Ventrikels, nur Atrien mit bis auf 12 herabgesetzter Frequenz tätig. Nach 7h 29′ plötzlich ohne Treppe Vs. von der Ampl. 15 mm, Frequ. 12, so die Nacht hindurch. 12h später (am folgenden Morgen) Vs. Ampl. 17; mit systolischem Plateau; Ventrikel arbeitet in Gruppen mit langen (bis 15′) Pausen, während welcher nur die Vorhöfe schlagen. Versuch abgebrochen.
7. 22. V. 1913	Ampl. 26 Frequ. 26	7,5 NaCl 0,2 $CaCl_2$ 0,03 $NaHCO_3$ 20′	Vs. 15 As. ?	Während der Spülung Tonuszunahme, Alternation und Abnahme der Frequenz der Vs. von 26 auf 15; Arhythmie, Schwankungen der Amplitüde. Nach Unterbrechung der Spülung Fortbestehen der Arhythmie. Akme der Systole zunächst noch spitz; Diastole sehr verzögert; nach 3′ zeitweiliger Stillstand der As.; 2′ später auch der Vs. Die Stillstände letzterer dauern mehrere Minuten lang und sind durch Schlaggruppen mit Tonussteigerung und Verschmelzung von Vs. unterbrochen. 24′ später erfolgt die Vs. periodenweise regelmäßig, aber äußerst langsam (Vs. 10—15); es entwickelt sich dann ziemlich rasch die für Ca¨ charakteristische Tätigkeit des Ventrikels in Gruppen bei hoher Amplitüde und wechselnder aber immer subnormaler Frequenz. Während der Schlaggruppen sind die rascheren Vs. um 4 mm höher als die langsamen. Die im Beginn dieses Stadiums noch in ziemlich

Nummer u. Datum d. Versuchs	Normale Ampl. und Frequenz	Bestandteile der Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung und durchgespülte ccm	As. und Vs. am Ende der Spülung	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs
				hohem Grade bestehende Tendenz zur Tonussteigerung wird allmählich schwächer. Die Pausen zwischen den Gruppen dauern 1—3′. 3h nach Unterbrechung der Spülung wird ein anderer Eingriff vorgenommen. (Auf Zusatz von KCl verschwand die Arhythmie.)

Sogleich nach Beginn der Spülung entwickeln sich Tonussteigerung und Verlangsamung der Schlagzahl. Es kam vor, daß die Atrien vor dem Ventrikel zu pulsieren aufhörten; in der Regel arbeiteten sie ununterbrochen mit normaler oder verlangsamter Frequenz weiter. Die Tonusanomalien traten bei Anwesenheit von Bikarbonat in der Spülflüssigkeit intensiver als beim Fehlen desselben auf. 15—40′ nach Beginn der Spülung sistierte die Vs. Nach der Unterbrechung der Spülung kehrten früher oder später — in einem Falle erst nach 7h — die Vs. zurück. Meistens erholte sich das Herz in Perioden von anfangs sehr niedriger, später höherer Amplitüde der Vs., ähnlich wie bei der Erholung nach Kochsalzspülung.

In den Tätigkeitsperioden fehlte die »Treppe«; es kamen aber wiederholt auch noch im Verlaufe der Erholung die für die Ca¨-Wirkung charakteristischen Tonussteigerungen vor. Ein Einfluß der Konzentration der Spülflüssigkeit an Chlorkalzium, die in den Stufen von 0,2, 0,1 und 0,05 pro Mille variiert wurde, war nicht zu bemerken. Die letzte, nicht mehr durch längere Pausen unterbrochene Periode der Tätigkeit dauerte bis 5h; während derselben bestanden immer Rhythmusstörungen, Frequenzwechsel, Gruppenbildung usw. Die Herztätigkeit bot den Charakter der nicht kompensierten Ca¨-Wirkung.

Die beiden letzten Versuche auf Tabelle 8 zeigen insbesondere, daß schon nach der kurzen Spülungsdauer von 15—20′ beim Fehlen von KCl in der Spülflüssigkeit sehr weitgehende und auch nach der Unterbrechung der Spülung noch sehr lange anhaltende Anomalien (Stillstand der Vs. bzw. Kompensationsstörungen) vorkommen.

b) Spülungen mit kalziumchloridfreien Lösungen.

Die in Tabelle 9 zusammengestellten Versuche beziehen sich alle auf Spülungen mit bikarbonatfreien Lösungen.

Tabelle 9.

Übersicht von Versuchen, in welchen das Herz nach Spülung mit kalziumchloridfreien, aber kaliumchloridhaltigen Salzlösungen sich spontan erholte.

Nummer u. Datum d. Versuchs.	Normale Ampl. und Frequenz.	Bestandteile d. Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm.	As. und Vs. am Ende der Spülung.	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs.
1. 26. II. 13	Ampl. 16 Freq. 48	7,5 NaCl 0,2 KCl 45′ 60 ccm	As. vorhanden, Vs. 0	Nach 3h 15′ Wiederauftreten der Vs., in flacher Treppe langsam bis zur Ampl. von 9 mm ansteigend; Freq.: As. 55, Vs. 28. Das Herz wurde von da an noch 5h lang beobachtet. 4h lang schlug es, abgesehen von seltenen Ausfällen der Vs., regelmäßig; die Ampl. erreichte 10 mm, die Frequenz der Vs. 41. In der letzten Stunde wurde das Herz leck und kam unter Abnahme der Ampl. zum Stillstand.
2. 27. II. 13	Ampl. 23 Freq. 24	7,5 NaCl 0,2 KaCl 45′ 45 ccm	As. 0 Vs. 0	Nach 2h 30′ schwache, allmählich kräftiger werdende As. (24—30 in 1′). 7h 30′ später wird Vs. deutlich und erreicht in ziemlich steiler Treppe die Ampl. 17 mm; die Frequenz steigt von anfangs 18 plötzlich auf 30. Von da an noch 3h 30′ beobachtet. Die Herztätigkeit bleibt ununterbrochen; die Ampl. d. Vs. hält sich zwischen 20—18 mm, die Frequenz wechselt in längeren Perioden zwischen 30 und 18. Zuletzt der Nacht wegen die Beobachtung des noch sehr gut arbeitenden Herzens unterbrochen.
3. 7. III. 13	Ampl. 20 Freq. 34	7,5 NaCl 0,1 KCl 1h 92 ccm	As. vorhanden, Vs. 0	Während der Spülung steigt die Frequenz der As. auf 42 und erlischt nicht vollständig; erst 3h (nach Unterbrechung d. Spülung) Wiederbeginn der Vs., die sich binnen weiterer 3h in flacher Treppe bis zur Ampl. 19 anhebt; Freq. steigt von 21—31. Die Herztätigkeit ist im ganzen 4 Stunden lang ununterbrochen und regelmäßig gewesen; in den letzten 30′ sank die Ampl. allmählich bis 0; dann Herzstillstand.

Nummer u. Datum d. Versuchs.	Normale Ampl. und Frequenz.	Bestandteile d. Spülflüssigkeit in 1000 ccm. Dauer der Spülung u. durchgespülte ccm.	As. und Vs. am Ende der Spülung.	Nähere Angaben über den Verlauf des Versuchs.
4. 11. IV. 13	Ampl. 24 Freq. 38	7,5 NaCl 0,2 KCl 1^h 80 ccm	As. vorhanden, Vs. 0	Während der Spülung steigt die Frequenz der As. bis auf 40, nach Beendigung derselben noch bis 54. Erst 4^h nach Beendigung der Spülung treten wieder Vs. auf, anfangs von der Frequenz 27, kurz darauf 54. Die Ampl. der Vs. steigt sehr langsam innerhalb 3 Stunden nur auf 6 mm. Die Frequenz der Vs. erreicht das Maximum von 57. In den letzten 1^h 30′ sinkt die Ampl. wieder ab bis zum Herzstillstand. Dauer der ununterbrochenen Tätigkeit 4^h 30′.
5. 12. IV. 13	Ampl. 28 Freq. 38	7,5 NaCl 0,1 KCl 1^h 90 ccm	As. vorhanden, Vs. 0	Nach Beendigung der Spülung steigt zunächst bei andauernder Ruhe des V. die Freq. der As. binnen 2^h unter Schwankungen und zeitweiligen Ausfällen einzelner oder mehrerer Schläge auf 47. Erst 6^h 15′ nach Beendigung d. Spülung treten wieder Vs. auf, langsam treppenförmig bis zur Ampl. von 9 mm anwachsend. Die Freq. d. Vs. ist anfangs 24, etwa 1^h später stellt sie sich auf 45–46 ein; in der letzten Stunde Abnahme der Ampl. und Herzstillstand. Dauer der ununterbrochenen Tätigkeit 3^h 45′.
6. 14. IV. 13	Ampl. 23 Freq. 32	7,5 NaCl 0,2 KCl 1^h 95 ccm	As. vorhanden, Vs. 0	Während d. Spülung. Ampl. d. Vs. beginnt n. 30″ zu sinken, erreicht nach 5′ 3 mm, nach 17′ 1,5 mm, Freq. d. Vs. 30–23. Freq. d. As. steigt in 3′ auf 40, in 17′ auf 51, am Ende der Spülung 46. Nach Beendigung d. Spülung ist 6^h lang keine Vs. sichtbar, während dieser Zeit bleibt die Freq. der As. 45–48. Nach 9^h sind 23 Vs. in 1′ von minimaler Ampl. sichtbar; kurz darauf As. u. Vs. 48, 44, 43, 1^h später 41; inzwischen ist die Ampl. der Vs. auf 3,5 mm gestiegen. Es findet nun ein anderer Eingriff statt.

Die Ventrikeltätigkeit wird durch diese Art der Spülung ganz analog, wie bei der Kochsalzspülung, meistens schon nach wenigen Minuten sistiert. An den Atrien beobachtet man aber nicht nur den Fortgang der Pulsation, sondern auch eine oft sehr erhebliche Beschleunigung derselben über die Norm (z. B. von 25 auf 42 bzw. von 38 auf 58). Diese Wirkung beginnt meistens schon während der Spülung und dauert nach der Unterbrechung derselben an. Die hierauf bezüglichen Daten aus zwei Versuchen, in welchen nur kurze Zeit (15′ bzw. 10′) gespült worden war, sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Tabelle 10.

Frequenz der Vs. und As. vor, während und nach der Spülung mit kaliumchloridhaltiger, aber kalziumchloridfreier Salzlösung.

Zeit		Amplitüde der Vs. in mm	Frequenz in 1′	
			Vs.	As.
9h 5′	(normal)	23	25	25
9h 7′	während der Spülung			
9h 10′	während der Spülung		28	28
9h 17′	während der Spülung		34	34
9h 21′	während der Spülung	3	39	39
9h 24′	nach der Spülung		39	39
9h 30′	nach der Spülung		42	42
9h 35′	nach der Spülung		42	42
9h 36′	nach der Spülung		21	42
9h 47′	nach der Spülung	10	22	44
10h 5′	nach der Spülung		20	40
10h 22′	nach der Spülung		18	36
10h 26′	nach der Spülung		36	36
10h 40′	nach der Spülung		33	33
10h 54′	nach der Spülung		29	29
11h 28′	nach der Spülung		30	30
11h 59′	nach der Spülung	17	31	31
3h 26′	(normal)	26	38	38
3h 36′	während der Spülung		32	32
3h 38′	während der Spülung		32	32
3h 40′	während der Spülung		38	38
3h 44′	während der Spülung	1,5	46	46
3h 49′	nach der Spülung		58	58
3h 50′	nach der Spülung		57	57
3h 53′	nach der Spülung		54	54
4h 5′	nach der Spülung		50	50
4h 15′	nach der Spülung		45	45
4h 18′	nach der Spülung	2,0	46	46

Auch das mit Ca-freier R. Fl. bis zur Erschöpfung der Ventrikeltätigkeit gespülte Herz bleibt erholungsfähig. Es dauert hier nur gewöhnlich viel länger als nach der Kochsalzspülung, bis wieder Vs. auftreten. Besonders charakteristisch ist außerdem, daß die Erholung kontinuierlich und niemals in Perioden fortschreitet und daß die Zunahme der Amplitüden in Form einer sehr langgezogenen »Treppe« erfolgt. Früher oder später setzt auch bei der Erholung des Ventrikels, der häufig mit der halben Frequenz der Vorhöfe pulsiert, meistens unvermittelte Frequenzzunahme ein. Das bei der Erholung schließlich erreichte Maximum der Amplitüde lag nur ausnahmsweise in der Nähe des normalen, gewöhnlich erheblich tiefer. Nachdem das erholte Herz so einige Stunden lang mit großer Regelmäßigkeit gearbeitet hatte, erlahmte es schließlich.

Das wichtigste Ergebnis der zuletzt mitgeteilten Versuche besteht meines Erachtens darin, daß bei ihnen eine Komponente der Kaliumwirkung prägnant hervortrat, die sich bisher wohl deshalb der Beobachtung entzogen hat, weil unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen der Einfluß des Kalziums sich noch in zu hohem Grade geltend machen konnte. Während man den letzteren nach der **Engelmann**schen Terminologie als **positiv inotrope Wirkung** bezeichnen kann, erscheint nun die Kaliumwirkung **als positiv chronotrop;** es scheint der letzteren insofern eine besondere positive Bedeutung zuzukommen, als sie den Rhythmus der Herztätigkeit aufrecht erhält, der schon bei geringer Prävalenz der Kalziumwirkung Störungen erleidet.

6. Kapitel.

Ausgleich von Kompensationsstörungen nach vorangehenden Spülungen durch Zusatz der durch die Spülung entzogenen Salze.

Bei den Spülungsversuchen konnte ich Beobachtungen darüber sammeln, in welchem Grade nach erfolgter Erholung Kompensationsstörungen bestehen bleiben und durch welche Mengen des in der Spülflüssigkeit fehlenden Salzes annähernd das Gleichgewicht der Wirkungen des $Ca^{\cdot\cdot}$ und $K^{\cdot}$ wiederhergestellt werden kann.

a) Zusatz von Chlorkalzium.

Nach der spontanen Erholung von vorhergehender Spülung mit reiner Kochsalzlösung oder mit R. Fl. ohne Chlorkalium befindet sich

das Herz, wie schon im vorhergehenden auseinandergesetzt worden ist, im Zustande der prävalierenden Ca¨-Wirkung und ist infolgedessen gegen ferneren Zusatz von Chlorkalzium überempfindlich. Es wurden schon Belege dafür beigebracht, daß nach der Kochsalzspülung die in der R. Fl. gegebene Konzentration von Chlorkalzium ausreichend ist, um das Herz in Tetanus zu versetzen. Bei den betreffenden Versuchen wirkte die R. Fl. auf der Höhe der durch die Kochsalzspülung bewirkten Erschöpfung unmittelbar nach der Unterbrechung der Spülung auf das Herz ein. Es fragte sich zunächst, ob und in welchem Grade das Herz bei längerer Erholung von den Folgen der Kochsalzspülung das Überwiegen der Ca¨-Wirkung aus sich selbst zu kompensieren vermag. Bei den der Beantwortung dieser Frage gewidmeten Versuchen ist das Herz absichtlich nur kürzere Zeit lang mit Kochsalzlösung gespült worden, und es ergibt sich so die Gelegenheit, auch die Wirkungen dieses gemäßigteren Eingriffes kennen zu lernen.

Am 10. II. 13 war ein Herz nur 25′ lang mit Kochsalzlösung gespült worden, wonach der Ventrikel nur 9 Minuten lang stillstand und die Atrien mit der Frequenz 35 weiter pulsierten. Am Beginn der Erholung betrug die Frequenz der Vs. zunächst nur die Hälfte der As. Mit zunehmender Amplitüde der Vs. war aber nach 36′ der Ausgleich der Frequenzdifferenz zwischen As. und Vs. (30) eingetreten. Bald danach erfolgte wieder periodischer Frequenzwechsel bei übernormaler Amplitüde, auch Gruppenbildung, und von der fünften Stunde nach Unterbrechung der Spülung an nahm auch die Amplitüde bei Fortbestehen der Arhythmie stetig ab.

Als nun 1 Stunde später dem Herzinhalt 0,24 mg $CaCl_2$ (etwas mehr als der Konzentration dieses Salzes [0,20 mg] in der R. Fl. entspricht), hinzugefügt wurden, erfolgte binnen zwei Minuten unter maximaler Tonussteigerung systolischer Stillstand des Herzens.

Am 11. II. 13. wurde ein Herz (normal: Amplitüde 18 mm. Vs. 42) nur 15′ lang mit Kochsalzlösung gespült. Im Moment der Unterbrechung der Spülung (Amplitüde 3 mm) pulsierten Ventrikel und Atrien noch mit gleicher Frequenz (29), 35′ später (20). Von 10^h 42′ bis 11^h 40′ stieg die Amplitüde treppenförmig bis 18 mm, und bis 10^h 42′ auf 25 mm (übernormal), während bei normaler Schlagfolge die Frequenz von 20 auf 16 abnahm; von 1^h 45′—4^h 5′ sank bei fortwährend regelmäßigem Rhythmus die Amplitüde allmählich auf 11 mm.

Als um 4^h 7′ dem Herzinhalt **0,012 mg $CaCl_2$** (entsprechend der Hälfte der $CaCl_2$-Konzentration der R. Fl.) zugesetzt wurden, erhob sich die Amplitüde unter maximaler Tonussteigerung auf 24 mm, und 1′ später trat bleibender Herzstillstand ein.

In diesen beiden Versuchen war also trotz kurzdauernder Kochsalzspülung bei der Erholung nur eine vorübergehende Kompensation der prävalierenden Ca¨-Wirkung zu bemerken. Im zweiten Versuch

(Spülung nur 15′) bestand zwar keine Arhythmie, die Prävalenz der Ca¨-Wirkung war aber unverkennbar in der Zunahme der Amplitüde über die Norm und in der starken Abnahme der Frequenz ausgesprochen.

Am Ende beider Versuche verursachten 0,24 bzw. 0,12 mg $CaCl_2$ sofort die maximale Ca¨-Wirkung. Die Prävalenz der Ca¨-Wirkung war also auch nach einer Erholungsdauer von 5½ bzw. 6 Stunden nicht ausgeglichen, das Herz vielmehr überempfindlich für Ca¨ geblieben.

Am 15. II. 13 wurde ein Herz 15′ lang mit Kochsalzlösung gespült, wobei die Amplitüde auf 2 mm sank. Bei der darauffolgenden Erholung stieg zwar die Amplitüde treppenförmig von 2 auf 23 mm, es stellten sich aber schon nach 20′ Rhythmusstörungen ein, durch welche die Frequenz der Vs. binnen 1 Stunde auf 7 pro 1′ herabging; allmählich entwickelte sich hierauf die Herztätigkeit in Gruppen. 2^h 30′ nach Beginn der Erholung kamen 0,24 mg $CaCl_2$ in den Herzinhalt; darauf erfolgte nach 8′ ohne Tonussteigerung Herzstillstand, der auch durch weiteren Zusatz von 0,24 mg KCl nicht mehr zu beseitigen war.

Im letzten Versuch — nach Kochsalzspülung von 15′ Dauer wurde das Überwiegen der Ca-Wirkung bei der Erholung noch weniger als in den beiden vorhergehenden ausgeglichen: 0,24 mg $CaCl_2$ bewirkten schon 2^h 30′ nach Beginn der Erholung Herzstillstand.

Die nunmehr folgenden Versuchsdaten zeigen, daß nach noch kürzerer Dauer der Kochsalzspülung die Kompensationsstörung in viel geringerem Grade sich geltend macht.

12. II. 13. Das Herz (normal Amplitüde 16. Vs. 35) wurde **10′** lang von 7^h 35′—45′ a. m., mit Kochsalzlösung gespült; dabei sank die Amplitüde auf 2 mm; die Frequenz war bei normaler Schlagfolge 39—52′, nach Beginn der Erholung (8^h 37′) hatte die Amplitüde wieder die normale Höhe (15 mm) nahezu erreicht. In der Folge trat zunächst periodischer Frequenzwechsel, dann bei wieder regelmäßig gewordenem Rhythmus Halbierung der Vs. und As. auf, die bis 10^h 57′ anhält. **0,06** mg **$CaCl_2$** (etwa ⅓ R. Fl.) bewirkten jetzt nur für die Dauer einer Minute Zunahme der Amplitüde um 2 mm, ohne Änderung der Frequenz; vorübergehend zeigte sich Alternation. Die gleiche Dosis wirkte 40′ später (11^h 27′) schwächer als die erste; die Frequenz änderte sich nicht. Erst als um 12^h 15′ die doppelte Menge (0,12 mg $CaCl_2$) auf einmal ins Herz kam, entwickelte sich allmählich die typische Arhythmie der Ca¨-Wirkung. Gruppen von übernormaler (23 mm) Amplitüde, dazwischen Pausen von 1—3′ Dauer.

13. II. 13. Das Herz (normal Amplitüde 15 mm, Vs. 35) wurde **10′** (von 7^h 43′—52′ a. m.) mit Kochsalzlösung gespült; dabei Abnahme der Amplitüde auf 2 mm. Ventrikel und Atrien pulsieren im normalen Rhythmus weiter. Bis 8^h 20′ (nach 27′) hat die Amplitude 11 mm, bis 10^h 33′ wieder 15 mm (normal) erreicht. Unter zeitweiliger Alternation

war um 11^h 27′ regelmäßiger Halbrhythmus eingetreten. Bis 11^h 43′ war die Amplitüde über die Norm bis auf 21 mm, gestiegen. **0,06 mg $CaCl_2$**, zweimal, um 11^h 43′ und 11^h 47′, in die Kanüle gebracht, verursachten nur rasch vorübergehende Zunahme der Amplitüde um 3 bzw. 1 mm. Erst als um 12^h 15′ auf einmal 0,12 mg $CaCl_2$ in den Herzinhalt kamen, steigerte sich ziemlich schnell die Ca¨-Wirkung: die Amplitüde stieg bis auf 27 mm. Außer Arhythmie, Gruppen und Pausen, zeigten sich bald, namentlich im Beginn der Gruppen, auch stärkere Tonussteigerungen, Verschmelzung mehrerer Vs. usw.

14. II. 13. Das Herz (normal Amplitüde 20 mm, Vs. 42) wurde 10′ lang (von 8^h 47′—57′) mit Kochsalzlösung gespült: Abnahme der Amplitüde auf 1 mm. Frequenz während der Spülung Vs. und As. 35. Bei der Erholung stieg die Amplitüde binnen 1 Stunde (um 9^h 51′) wieder auf 21 mm. Bei größter Regelmäßigkeit des Rhythmus sinkt die Frequenz allmählich bis 10^h 10′ auf 24 As. und Vs. 10^h 41′ bewirken **0,12** mg **$CaCl_2$** sofort Tonuszunahme (7 mm), ohne Erhöhung der Amplitüde und bei gleichbleibender Frequenz. Die gleiche Menge (0,12 mg) 1^h später zum zweiten Male appliziert, verursacht zunächst durch weitere Steigerung des Tonus Abnahme der Amplitüde auf 10 mm. Hierauf stieg, ohne daß der Tonus wieder abnahm, die Amplitüde bis 12^h 30′ auf 23 mm, wiederum ohne Änderung des Rhythmus. Die um 1^h 7′ verabfolgte dritte Dosis von 0,12 mg $CaCl_2$ führte in wenigen Minuten unter intensiver Tonussteigerung zu stärkerer Ca¨-Wirkung, Arhythmie, Gruppen, Pausen bzw. Herzstillstände bis zur Dauer einer Stunde.

Bei der kurzen Spülungsdauer von 10′ war also die unmittelbare Wirkung auf die Amplitüde der Vs. zwar noch sehr stark, die Tätigkeit der beiden Herzteile wurde aber durch die Spülung nicht mehr unterbrochen, wenn auch schon während der Spülung verlangsamt. Während der Erholung stieg die Amplitüde stets treppenförmig bis über die Norm; der Rhythmus blieb stundenlang ungestört, die Schlagzahl sank aber auf etwa die Hälfte der normalen. Es lag also nur etwa die dritte Stufe der Ca-Wirkung (vgl. die Übersicht S. 271) entsprechend dem Verhältnis $\frac{CaCl_2}{KI} = 4{,}5$ vor. Durch Mengen von $CaCl_2$, entsprechend der halben oder ganzen Konzentration des Salzes in der R. Fl., wurde diese Wirkung entweder gar nicht oder nur wenig gesteigert; nur einmal zeigte sich eine prägnante Tonuswirkung. Überstieg die zugesetzte Menge des Chlorkalziums 0,24 mg, so vertiefte sich die Dekompensation bis zur 4.—5. Stufe (Q. 7,0—14,0). Das Herz war also immer noch erheblich empfindlicher gegen Kalzium als das normale. Schon dadurch, daß es nur 10′ lang mit Kochsalzlösung gespült wird, scheint es mehr Kalium zu verlieren, als es auch bei lange dauernder Erholung wieder an seinen Inhalt abgeben kann.

Durch die folgenden drei Versuche bezweckte ich die Chlorkalziummenge zu ermitteln, durch welche die nach Spülung des Herzens mit chlorkalziumfreier R. Fl. (Dauer der Spülung 10—20′) hervortretende Prävalenz der Kaliumwirkung kompensiert werden kann.

20. V. 13. Normal: Amplitüde 26 mm. Vs. As. 42. Das mit R. Fl. angesetzte Herz wurde 10′ lang mit kalziumchloridfreier R. Fl. gespült, wobei die Amplitüde auf 1 mm sank (Vs. und As. 46). 5′ später stieg Vs. und As. auf 58, sank dann wieder innerhalb 29′ auf 46. Amplitüde blieb etwa 1 mm.

44′ nach Unterbrechung der Spülung **0,03** mg **$CaCl_2$** (1/6 des in der R. Fl. enthaltenen $CaCl_2$). Binnen 18′ stieg darauf die Amplitüde nur auf 3 mm. Hierauf **0,06** mg **$CaCl_2$**. Von der 5. Minute hiernach treppenförmig Zunahme der Amplitüde und Abnahme des Tonus; nach 20′ Amplitüde wieder 26 mm (As. und Vs. 46). Die Frequenz nimmt dann binnen einer Stunde auf 35 ab; der Rhythmus wird unregelmäßig.

21. V. 13. Normal: Amplitüde 23 mm. Vs. und As. 28. Das mit R. Fl. angesetzte Herz wird 15′ lang mit kalziumchloridfreier R. Fl. gespült, wobei die Amplitüde auf 3 mm sinkt (Vs. und As. 39). Amplitüde steigt hierauf sehr langsam binnen 2^h 30′ auf 27 mm (Vs. und As. 26—31).

2^h 30′ nach Unterbrechung der Spülung **0,06** mg **$CaCl_2$**. Binnen 3′ Anstieg der Amplitüde bis auf 26 mm. Die Frequenz bleibt noch 1^h 30′ hoch: 31—28; hierauf nimmt sie ab, und der Rhythmus wird unregelmäßig und wechselnd.

20. V. 13. Normal: Amplitüde 20 mm. Vs. und As. 40. Das mit R. Fl. angesetzte Herz wurde 20′ lang mit kalziumchloridfreier R. Fl. gespült, wobei die Amplitüde auf 2 mm sank (Vs. 20, As. 40).

26′ später Vs. und As. 40. Amplitüde steigt nun binnen 2 Stunden langsam treppenförmig bis **9** mm. Frequenz hat weiter auf 42—43 zugenommen. Rhythmus äußerst regelmäßig.

2^h 27′ nach Unterbrechung der Spülung **0,06** mg **$CaCl_2$** · (1/3 des in der R. Fl. enthaltenen $CaCl_2$). Darauf steigt bei gleichbleibender Frequenz in anfangs steiler, dann flacherer Treppe die Amplitüde auf 25 mm (normal 20 mm). Der Rhythmus bleibt andauernd regelmäßig, die Frequenz nimmt noch auf 44 zu. Die Amplitüde hat während zwei Stunden nur um 3 mm sehr allmählich abgenommen und wird durch eine neue Dosis von 0,06 mg sofort ohne Frequenzänderung wieder auf 25 mm gehoben. Die Beobachtung wird abgebrochen.

0,06—0,09 mg $CaCl_2$ waren also ausreichend, um die Prävalenz der $K^{\cdot}$-Wirkung auszugleichen, und zwar lediglich durch Steigerung der Amplitüde bis zur Norm, ohne daß dabei die relativ hohe Frequenz beeinflußt wurde. Die Wirkung führte hier, und zwar in relativ sehr kurzer Zeit, zur Wiederherstellung der normalen Verhältnisse. Im letzten Versuch dauerte diese Wirkung mehrere

Stunden lang an; in den beiden anderen machte sich nach einiger Zeit insofern schon eine Überkompensation bemerklich, als die Frequenz abnahm und Rhythmusstörungen sich einstellten. Die Folgen des durch die Spülung verursachten Kalkverlustes können also schon durch Zusatz eines Drittels der in der R. Fl. enthaltenen Chlorkalziummenge zum Herzinhalt beseitigt werden. Die Hälfte dieser Menge war hierzu nicht ausreichend. Auch diese Versuche sprechen dafür, daß das Herz bei der Spülung relativ weniger Kalzium als Kalium verliert.

b) Zusatz von Chlorkalium.

Herzen, die sich nach 20′ lang fortgesetzter Spülung mit reiner Kochsalzlösung etwa bis zur Erreichung der normalen Amplitüde wieder erholt hatten, reagierten in drei Versuchen schon auf sehr kleine Mengen von Chlorkalium (0,024—0,06 mg) fast momentan mit Beschleunigung der Schlagzahl des Ventrikels bis zur Norm und darüber, wobei die Amplitüde vorübergehend abnahm; durch die kleinsten Dosen wurde zunächst die Allorhythmie von Vorhof und Ventrikel beseitigt. Diese Wirkungen waren aber nur vorübergehend, auch wenn die gleiche Dosis zweimal appliziert wurde. Einmal ging das Herz im Stadium der Beschleunigung rasch zugrunde; in den beiden anderen Fällen gewann die Ca¨-Wirkung wieder das Übergewicht und äußerte sich in Arhythmie, Gruppenbildung und einmal auch in Tonussteigerung. Nähere Daten sind in den folgenden Notizen enthalten.

1. 17. II. 13. Das Herz (normal, Vs 26) wurde 20′ lang (von 8^h 26′—46′) mit Kochsalslösung gespült, wobei die Amplitüde auf 2 mm abnahm. Von 18^h 46′—10^h 27′ langsamer Wiederanstieg der Amplitüde auf 7 mm (9^h 23′ Vs. 17. — 9^h 50′ Vs. 14 As. 28).

10^h 27′ **0,12** mg **KCl**: sofort Abnahme der Amplitüde auf die Hälfte, aber Vs. **27**.

10^h 39′ Vs. 29. — 10^h 49′ Vs. 30. Nunmehr Ausfälle von Vs. bei sonst regelmäßigem Rhythmus. 11^h 24′. Vs. **32**. As. **32**. — 12^h 5′. Vs. **35**, regelmäßig.

12^h 21′ Vs. **36**. Amplitüde hat in letzter Zeit stetig abgenommen. 1^h 8′ Herzstillstand.

2. 17. II. 13. Das Herz (normal Amplitüde 15 mm, Vs. 42) wurde 22′ lang (2^h 31 – 53′) mit Kochsalzlösung gespült, wobei die Amplitüde auf 1 mm, die Frequenz auf 38 sinkt; bis 3^h 30′ — nach 37′ Amplitüde wieder 16 mm. Rhythmus zunächst unregelmäßig.

4^h 6′ Vs. 16. As. 30. Rhythmus jetzt regelmäßig.

4^h 11′ **0,06** mg **KCl**, sofort danach Vs. 29. As. 29 anhaltend bis 4^h 41′, wo wieder Halbierung (Vs. 14) und Arhythmie eintritt. Von 5^h 45′ an Pausen von $^1/_4$ — $^1/_2$′ und Gruppen; im Anfang letzterer etwas Kontraktur und Vs. 28 — 30. Das Herz bleibt bei übernormaler Amplitüde

(20 mm) und periodischem Frequenzwechsel, nachdem die Pausen um $6^h 20'$ wieder verschwunden sind, in seiner Tätigkeit unverändert bis 11^h 15′ (8^h nach Beginn der Erholung) und pulsiert, wenn auch sehr unregelmäßig, noch am nächsten Morgen.

3. 18. II. 13. Das Herz (normal Amplitüde 9 mm Vs. 26) wurde 20′ lang ($9^h 10'$—30′) mit Kochsalzlösung gespült, wobei die Amplitüde auf 0,5 mm sinkt. Danach wird in flacher Treppe binnen $1^h 10'$ ($9^h 32$, —$10^h 43'$) die Amplitüde 11 mm wieder erreicht. Vs. 12. As. 24.

$10^h 43'$ kommen **0,025** mg **KCl** in die Kanüle: sofort steigt Vs. auf 22 (Amplitüde 10 mm). Die Beschleunigung dauert bei regelmäßigem Rhythmus 20′ lang, bis $11^h 4'$, dann unvermittelt wieder Vs. 11. Amplitüde 13 mm. $11^h 33'$ Vs. 12, so sehr regelmäßig bis $11^h 39'$.

$11^h 40'$ zum zweiten Male **0,025** mg **KCl**. Wiederum sofort Zunahme der Vs. auf 22.

12^h Vs. 24. Abfall der Amplitüde, dann unter Zunahme letzterer wieder die halbe Frequenz. Nach einmaliger Wiederholung dieses Wechsels $1^h 13$ Vs. 12. Amplitüde 15 mm; dann wieder Vs. 28 und unter stetiger Abnahme der Amplitüde Herzstillstand.

Ähnlich wie nach Spülung mit reiner Kochsalzlösung verhält sich das Herz gegen Chlorkalium, wenn letzteres im Erholungsstadium nach vorhergegangener Spülung mit kalziumchloridhaltiger, aber kaliumchloridfreier Salzlösung appliziert wird. Ich schicke die Daten von vier solchen Versuchen voraus.

1. 22. V. 13. (Der erste Teil dieses Versuchs ist schon in Tabelle 8 mitgeteilt.) Das mit kalifreier R. Fl. 20′ lang gespülte Herz (normal Amplitude 26 mm, Vs. 25—26) schrieb 3 Stunden nach Beginn der Erholung eine typische Kalkkurve (Pausen und Gruppen von übernormaler Amplitüde).

Um $2^h 45'$ und $2^h 51'$ je **0,06** mg KCl. Schon nach 4′ war die Gruppentätigkeit verschwunden und ein regelmäßiger Rhythmus (Vs. 10) hergestellt, der unverändert anhielt, bis um $4^h 11'$ noch **0,06** mg KCl ins Herz kamen; auch danach keine Änderung, nur steigt Vs. auf 13 bzw. 12 (Amplitüde 26 mm). — $4^h 25'$ **0,24** mg KCl; danach stieg Vs. auf 16. Rhythmus äußerst regelmäßig; Amplitüde 26 mm; um $4^h 37'$ nochmals **0,24** mg KCl. Darauf Vs. zeitweilig **18**, um $5^h 50'$ Frequenzwechsel in Perioden von 13 und 20 Vs. Während der langsamen Periode steigt die Amplitüde auf 25, um während der raschen auf 21 zu fallen. Keine Pausen und kein Ausfall. Auf eine weitere Gabe von **0,24** mg KCl fiel die Amplitüde rasch auf 6 mm, erhob sich aber binnen 1′ 30″ auf 25 mm. — Um 6^h Amplitüde 21 mm. Vs. (ohne periodischen Wechsel 18—16: so im wesentlichen unverändert bis 10^h, wo die Beobachtung abgebrochen wurde. Gesamtmenge des eingeführten KCl **0,9** mg **(das Neunfache der in der R. Fl. enthaltenen Menge;** erst die letzten 0,24 mg hatten vorübergehend die Amplitüde stark herabgesetzt.

2. 23. V. 13. Das Herz (normal Amplitüde 7,5 mm. Vs. 48) wurde 16′ lang (von $9^h 19'$—35′) mit einer Salzlösung gespült, die auf 1000 ccm **7,5** NaCl, **0,1** $CaCl_2$ und **0,03** $NaHCO_3$ enthielt. Während der Spülung Alternans, dann Halbierung, systolisches Plateau, zuletzt Vs. 22, As. 43.

10^h 7′ lange Pause der Vs. — 10^h 12′ wenige Gruppen 4 mm hoher Vs. — 10^h 20′ ohne Treppe, Gruppen von 7 mm hohen Vs., nach den Gruppen längere Pausen. — 10^h 26′ ohne Treppe Gruppe von 10 mm hohen Vs. — Von nun an keine Pausen mehr, Vs. 11, As. 34. Diastole in die Länge gezogen, kein Plateau mehr. 11^h—11^h 15′ regelmäßig Vs. 16, As. 32. 11^h 15′ **0,06** mg KCl: Amplitüde sinkt vorübergehend etwas, sonst zunächst noch etwas unregelmäßiger Rhythmus und Alternans; 11^h 17′ äußerst regelmäßiger Rhythmus; keine Verlängerung der Diastole mehr: Vs. und As. **33—35** andauernd, bis 11^h 46′, nochmals **0,06** mg KCl ins Herz kamen. Auch diesmal vorübergehend geringe Abnahme der Amplitüde. Von 11^h 47′—3^h, also 3^h 13′ lang, nun wieder größte Regelmäßigkeit der Herzaktion, wobei die Amplitüde allmählich auf 10 mm, die Frequenz der Vs. und As. auf **42** stieg. Versuch abgebrochen. Gesamtmenge des eingeführten KCl **0,12** mg.

3. 24. V. 13. Das Herz (normal Amplitude 20 mm, Vs. und As. 40) wurde 20′ lang (3^h 30′—50′) mit einer Salzlösung (23 ccm) gespült, die auf 1000 ccm 7,5 NaCl, 0,1 $CaCl_2$ und 0,03 $NaHCO_3$ enthielt. Während der Spülung geringe Zunahme des Tonus, dann Abnahme der Amplitüde bis 1 mm, dann noch zwei Gruppen weniger Vs., während welcher der Tonus weiter zunimmt. Unmittelbar nach Unterbrechung der Spülung nach 6 bzw. 24′ noch zwei weitere Gruppen weniger Vs., durch welche der Tonus noch höher getrieben wird, dann Stillstand des Ventrikels, während dessen die Frequenz der weiter bestehenden As. von 32 auf 22 abnimmt. 5^h 28′ (1^h 14′ nach Eintritt des Ventrikelstillstandes) plötzlich ohne Treppe 18 mm hohe Vs. (Kurve der Vs.: spitze Akme, sehr langgezogene Diastole). Vs. **12** bis **11**, As. **23**, so bis 5^h 38′ **0,06** mg KCl in das Herz kamen; die Amplitüde sank hierauf unmittelbar von 10 auf 5 mm, hob sich dann aber bis 5^h 42′ wieder auf 10 mm. Zugleich verschwand sofort die Halbierung der Vs. Von 5^h 40—47′ stiegen Vs. und As. von **22** auf **24.**

5^h 50′ abermals **0,06** mg KCl: wiederum schnell vorübergehende Abnahme der Amplitüde. Vs. und As. steigen von 5^h 50′ bis 6^h 20′ von **23** auf **29.** Amplitüde 9 mm. Rhythmus sehr regelmäßig.

6^h 25′ **0,12** mg KCl; darauf kein Abfall der Amplitüde. Anhaltend sehr regelmäßiger Rhythmus. Die Frequenz hat von 6^h 25′—9^h 5′, weiter von **29** auf **36** zugenommen. Amplitüde zuletzt 11 mm. Versuch abgebrochen.

Gesamtmenge des angewandten KCl **0,24** mg (das 2,4fache der in der Spülflüssigkeit enthaltenen Menge von $CaCl_2$).

4. 24. V. 13. Das Herz (normal: Amplitude 29 mm. Vs. und As. 29—30) wurde zweimal, von 9^h 28′—40′ und von 9^h 49′—53′ — im ganzen 16′ lang, mit kaliumchloridfreier R. Fl. gespült. Nach der zweiten Spülung Stillstand des Ventrikels.

10^h 4′ plötzlich ohne Treppe 23 mm hohe Vs. Von 10^h 4′—59′: Vs. 17, As. 34—Vs. 14, As. 28; Herz arbeitet arhythmisch. Amplitüde 19 mm.

11^h 1′ **0,06** mg KCl; sofort sinkt die Amplitüde auf 9 mm, erreicht aber hierauf in 3′ wieder 23 mm. Die Differenz der Schlagzahl des Ventrikels und der Arterien hat sich sofort ausgeglichen:

11^h 6′ Vs. As. 19
11^h 8′ Vs. As. 22
11^h 10′ Vs. As. 28
11^h 14′ Vs. As. 25
11^h 22′ Vs. As. 21
11^h 26′ Vs. As. 23
11^h 27′ Vs. As. 22.

Amplitüde unverändert. Der Rhythmus war regelmäßig; die Schwankungen der Frequenz beruhten auf Ausfall von Systolen. 11^h 30′ wiederum **0,06** mg KCl; darauf nur minimale Abnahme der Amplitüde. Die Frequenz beider Herzteile steigt nun bis 12^h 2′ bis auf 31′. Geringe Schwankungen der Frequenz durch Ausfälle bestehen auch jetzt noch.

12^h 2′ zum dritten Male 0,06 mg KCl, diesmal ohne jeden Einfluß auf die Amplitüde. Die Beobachtung wurde noch bis 2^h 30′ fortgesetzt; es erfolgte keine wesentliche Änderung mehr; der Rhythmus blieb regelmäßig; Ausfälle kamen bis zuletzt vor; die Frequenz hielt sich zwischen 29—31. Amplitüde zuletzt 25 mm. Gesamtmenge des angewandten KCl 0,18 mg.

In der Hauptsache bestätigen diese Versuche die oben hinsichtlich der Kaliumwirkung angeführten Resultate insofern, als auch nach vorhergehender Spülung mit chlorkaliumfreien, aber chlorkalziumhaltigen Salzlösungen das bei der Erholung zutage tretende Übergewicht der $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung durch Zusatz von Chlorkalium mehr oder weniger ausgeglichen wurde. Zunächst verschwand die in allen Versuchen bestehende Allorhythmie von Vorhöfen und Ventrikel, es verschwanden ferner anderweitige Rhythmusanomalien, und allmählich stieg auch die Frequenz des Herzschlages bei regelmäßigem Rhythmus bis in die Nähe der normalen, die nur einmal zeitweilig um 1—2 Schläge in der Minute übertroffen wurde. In zwei Versuchen enthielt die Spülflüssigkeit nur die Hälfte der in der R. Fl. enthaltenen Chlorkalziummenge; das Resultat der Versuche wurde dadurch nicht merklich beeinflußt. Im ersten Versuch konnte dem Herzinhalt, in welchem sich 0,2 mg Chlorkalzium befanden, mehr als die dreifache Menge — 0,66 mg Chlorkalium zugesetzt werden, ohne daß die Erscheinungen der nicht kompensierten $K^{\cdot}$-Wirkung sich zeigten, wie sie bei 0,7 pro Mille KCl in anderen Versuchen schon in sehr hohen Graden auftraten. Auch als die Konzentration an KCl von 0,66 auf 0,9 pro Mille gesteigert wurde, war die Prävalenz der $K^{\cdot}$-Wirkung nur vorübergehend ($1^1/_2$′ lang) durch Abnahme der Amplitüde angedeutet.

Man begegnet bei häufigen Versuchen am Froschherz nicht ganz selten Organen, die schon von vornherein mit R. Fl. im aussetzenden

Rhythmus schlagen und Lucianische Gruppen bilden. In der Regel habe ich solche Präparate verworfen. Nachdem ich die Wirkungen des Kaliumchlorid genauer kennen gelernt hatte, untersuchte ich mehrmals, wie sich solche abnorme Herzen gegen Kaliumchlorid verhalten. In der Tat gelang es zweimal, durch kleine Mengen von KCl die Arhythmie vollständig und auf die Dauer zu beseitigen, in zwei weiteren Fällen allerdings nicht.

Vielleicht hängen auch die am menschlichen Herzen vorkommenden Funktionsanomalien zuweilen mit dem jeweiligen Gehalt des Blutes an Kalium- und Kalziumverbindungen zusammen.

7. Kapitel.

Abstufung der Konzentration der Ringerschen Flüssigkeit an Chlorkalzium und Chlorkalium.

Die Idee, dem isolierten Herz die Mineralstoffe des Blutserums gewissermaßen als Nahrung darzubieten, ging bekanntlich von Karl Ludwig aus. Der weitere Ausbau dieses Gedankens für die Physiologie des Herzens ist zunächst dadurch etwas verzögert worden, daß man die Kalziumverbindungen übersehen hatte. Es bleibt das Verdienst von Sidney Ringer, die Bedeutung und die Notwendigkeit von Kalziumsalzen für den Fortbestand der Tätigkeit des ohne Blut arbeitenden Herzens entdeckt und auf Grund dieser Entdeckung auf empirischem Wege eine Salzlösung gefunden zu haben, mit welcher das überlebende Herz auch ohne Zufuhr organischer Nahrung regelmäßig seine Bewegungen fortsetzen kann. Schon diese nach Ringer benannte Flüssigkeit entspricht der Konzentration ihrer einzelnen Bestandteile nach ungefähr der Konzentration der in der Blutserumasche enthaltenen Elektrolyte. Von Locke sind dann später die Ergebnisse der Aschenanalyse des Blutserums durch Abderhalden zum Maßstab genommen worden. Diese Lösungen haben sich nun in der Experimentalphysiologie und Pharmakologie nicht bloß am Kaltblüterherz, sondern auch an dem der Warmblüter so allgemein bewährt, daß es überflüssig erscheinen kann, den Gegenstand von neuem zu erörtern. Wenn das hier von meiner Seite geschieht, so liegt mir dabei der Plan, die R. Fl. etwa verbessern zu wollen, gänzlich fern. Bei den Beobachtungen, über welche ich in dieser

Abhandlung berichtet habe, sah ich aber immer und immer wieder, daß das Herz nach Spülungen unter verschiedenen Bedingungen sich mit der Schmälerung des Elektrolytgehaltes in seinem Inhalt über kurz oder lang wieder abfindet und dann stundenlang mehr oder weniger regelmäßig weiter arbeitet. So drängte sich mir die Frage auf, ob und inwieweit die Konzentrationsverhältnisse der gebräuchlichen R. Fl. experimentell begründet werden können. Gibt uns doch die auf ein gegebenes Volumen des Blutserums berechnete Konzentration der Elektrolyte, die bei der Veraschung dieses Serumvolumens hinterbleiben, keinen sicheren Maßstab, in welcher Konzentration diese Mineralstoffe im Blutserum wirklich gelöst werden. Die Untersuchungen von P. Rona und D. Takahashi[1]) ergaben z. B., daß eine nennenswerte Menge des Kalziums (etwa 25--35%) im Blutserum in nicht diffusibler Form vorhanden sind.

Bei den Untersuchungen, die ich im folgenden bespreche, habe ich vom Natriumchlorid ganz abgesehen. Es liegt über diesen Punkt eine neue Arbeit aus dem Laboratorium von F. B. Hofmann von T. Sakai[2]) vor, auf deren interessante Ergebnisse ich hier nicht einzugehen habe. Ich beschränkte mich darauf, verschiedene Konzentrationen des Kalzium- und Kaliumchlorids durchzuprüfen, neben welchen Kochsalz und Bikarbonat stets in den gebräuchlichen Mengen zugegen waren.

Die gestellte einfache Frage war also: in welchen Grenzen kann die Konzentration von $CaCl_2$ und KCl in der R. Fl. nach oben und unten unbeschadet des regelmäßigen Fortbestandes der Herzbewegungen variiert werden?

a) Höhere Konzentrationen.

Mit höherem Gehalte der R. Fl. an $CaCl_2$ und KCl erhielt ich folgende Resultate. (Der Gehalt an NaCl wurde so weit reduziert, daß die Lösungen mit der R. Fl. isotonisch waren.)

1. Die Verdoppelung des $CaCl_2$- und KCl-Gehaltes (also 0,4 $CaCl_2$ und 0,2 KCl auf 1000 ccm) hatte keinen Einfluß auf die Herztätigkeit. Das Organ arbeitete unter dieser Bedingung nicht anders als mit der gebräuchlichen R. Fl. Es ist überflüssig, die hierauf bezüglichen Versuche in extenso mitzuteilen.

2. Die dreifache Menge (0,6 $CaCl_2$, 0,3 KCl auf 1000 ccm) verursachte im Anfang des Versuches eine geringe, aber immerhin

1) Biochem. Zeitschr. **31**, 341, 1911.

2) Zeitschr. f. Biol. **62**, 295.

deutliche Zunahme des Tonus (um etwa 2 mm), die sich bald wieder ausglich; im übrigen arbeitete auch in diesem Falle das Herz, so lange die Beobachtung dauerte ($6^h 30'$ lang), bei fast konstant bleibender Amplitüde ohne jede Störung des Rhythmus.

3. Die Versuche, die sich auf die fünf- bis siebenfache Menge beziehen, teile ich nachstehend ausführlicher mit.

1. (Fünffache Menge.) 6. XII. 13. Das Herz (normal, Ampltude 16 mm, Vs. 44) mit R. Fl. präpariert und angesetzt.

$9^h 18'$. Herz und Kanüle werden mit einer Lösung gefüllt, die auf 100 ccm 6,06 NaCl, 1,0 $CaCl_2$, 0,5 KCl und 0,1 $NaHCO_3$ enthält. Binnen 1′ Steigerung des Tonus um 6 mm wobei die Amplitüde nach 7′ bis bis auf 5 mm abgenommen hat.

$9^h 25'$. Unter Halbierung und wiederholten allmählich abnehmenden Tonussteigerungen steigt die Amplitüde allmählich wieder.

10^h, Vs. 28. Rhythmus durch häufige Ausfälle (14 pro 1′) unterbrochen. Amplitüde 19 mm.

$12^h 25'$. Das Herz hat ununterbrochen gearbeitet. Häufige Ausfälle und unregelmäßig periodischer Frequenzwechsel stören den Rhythmus. Amplitüde blieb ziemlich konstant auf 18—19 mm.

3^h. Es hat sich inzwischen Tätigkeit in Gruppen ausgebildet. Die Pausen sind kurz (etwa 5—10″), während der Gruppen wechselnde Frequenz und anfangs jedesmal geringe Zunahme des Tonus.

9^h. Die Amplitüde ist durch stetige Tonuszunahme auf 13 mm gefallen. Die Pausen sind länger geworden, Versuch abgebrochen.

2. (Siebenfache Menge.) 3. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 25 mm, Vs. 45) mit R. Fl. präpariert und angesetzt.

$9^h 45'$. Herz und Kanüle werden mit einer Salzlösung gefüllt, die auf 1000 ccm 5,6 NaCl, 1,4 $CaCl_2$, 0,7 KCl und 0,1 $NaHCO_3$ enthielt. Binnen einer Minute erhebt sich die Fußpunktlinie der Vs. um 19 mm, so daß bei etwas fallender Gipfellinie die Amplitüde der Vs. auf 4 mm sinkt.

$10^h 18'$. Vs. 32. Amplitüde 4 mm. Die Tonussteigerung hat um 7 mm abgenommen.

$10^h 20$. Unter Arhythmie steigt bei unverändertem Tonus binnen 17′ die Amplitüde auf 8 mm Vs. 26.

11^h. Vs. 26. Die Amplitüde hat bis jetzt durch Abnahme des Tonus auf 15 mm zugenommen. Rhythmus regelmäßig.

12^h. Vs. 25. Nachdem infolge weiterer Tonusabnahme die Amplitüde 18 mm erreicht hatte, steigt der Tonus nun von neuem, zugleich Absinken der Gipfellinie, Amplitude 11 mm. Rhythmus regelmäßig.

$1^h 5'$. Vs. 32. Der Tonus ist stetig weiter gewachsen. Amplitüde 9 mm. Rhythmus seit 12^h nicht mehr ganz regelmäßig.

$1^h 5'$. 0,6 mg KCl in die Kanüle. Fast sofort tritt unter ziemlich schnellem Absinken des Tonus bis zur Nullinie Herzstillstand ein, der auch andauert als 2^h nochmals 0,6 mg KCl appliziert wurden.

$2^h 18'$. Der Inhalt der Kanüle und des Herzens wird durch R. Fl.

ersetzt. Schon 1′ später hat sich die normale Herztätigkeit wieder hergestellt. Das Herz arbeitet bei Vs. 18—35 und Amplitüde 24 – 26 mm regelmäßig bis 6^h. Beobachtung unterbrochen.

3. (Siebenfache Menge; gleiche Mengen KCl und $CaCl_2$.) 4. XII. 13. Das Herz (normal Amplitude 19 mm, Vs. 42), mit R. Fl. präpariert und angesetzt.

$10^h 45'$, Herz und Kanüle werden mit einer Lösung gefüllt die auf 1000 ccm 5,6 NaCl, 1,4 $CaCl_2$, 1,4 KCl und 0,1 $NaHCO_3$ enthielt. Sofort Tonussteigerung (um 14 mm). Das Herz arbeitet dann in Gruppen von 6—10 Schlägen, während welcher der Tonus jedesmal weiter zunimmt; diese Gruppen sind von Pausen unterbrochen, die anfangs 1—2′ dauern; während derselben schlagen die Vorhöfe und nimmt der Tonus etwas ab.

$12^h 9'$. Die Pausen sind immer länger geworden; während derselben sind schwache, unregelmäßige Ventrikelbewegungen vorhanden; der Tonus hat abgenommen.

$2^h 30'$. Seit $12^h 9'$ bestehen nur minimale Vs. (unter 1 mm), die in sehr unregelmäßigen Gruppen erfolgen.

$4^h 15'$. Von $2^h 30'$ an sind die Vs. wieder höher geworden (Amplitüde bis 15 mm). Das Herz arbeitet im höchsten Grade arhythmisch in Gruppen, bei fortwährendem An- und Abstieg des Tonus. Die Pausen sind kürzer, aber an Dauer sehr verschieden.

10^h. Es hat sich seit $4^h 15'$ wenig geändert. Tonusschwankungen und Gruppen bestehen noch. In den letzten Stunden kommen zuweilen Gruppen von etwas regelmäßigerer Schlagfolge vor. Amplitüde zuletzt 11 mm.

4. (Siebenfache Menge $CaCl_2$, achtzehnfache Menge KCl.) 5. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 2 mm, Vs. 48) mit R. Fl. präpariert und angesetzt.

$9^h 40'$. Herz und Kanüle werden mit einer Lösung gefüllt, die auf 1000 ccm 5,6 NaCl, 1,4 $CaCl_2$ 1,8 KCl und 0,1 $NaHCO_3$ enthielt. Sofort Tonussteigerung (um 13 mm). Das Herz arbeitet dann wie im vorigen Versuch in Gruppen von meist nur weniger hohen (bis 17 mm) Schlägen, die anfangs von Stillständen (während derselben Tonus abnehmend, später von sehr niedrigen und unregelmäßigen Ventrikelbewegungen unterbrochen sind.

12^h. Die Amplitüde der Vs. in den Schlaggruppen hat seit $11^h 15'$ stetig abgenommen. Jetzt ist Stillstand der Vs. eingetreten.

$4^h 3'$. Der Stillstand hat bis jetzt angedauert; während desselben markieren sich an der Kurve unregelmäßig periodische Tonusschwankungen um etwa 2—3 mm nach oben und unten.

$4^h 3'$. Herz und Kanüle werden entleert und hierauf mit R. Fl. gefüllt. Sogleich rhythmische Schlagfolge. Amplitüde 16. Vs. 47.

10^h. Bis jetzt größte Regelmäßigkeit der Herzaktion. Vs. 43—46. Amplitüde 16—17 mm. Beobachtung unterbrochen.

Bei der siebenfachen Menge (1,4 $CaCl_2$ und 0,7 KCl auf 1000 ccm) ist also die Kompensation der Wirkungen beider Salze nicht mehr vollständig. Die Prävalenz der $Ca^{..}$-Wirkung äußerte sich in Versuch 2

in sehr bedeutender Steigerung des Tonus, die durch das Faksimile des Anfangs der Kurve in Fig. 8 veranschaulicht wird.

Als hierauf in einem noch frühen Stadium des Versuchs 0,6 mg KCl in die Kanüle gebracht wurden, trat Herzstillstand ein. Um zu erfahren, ob die Kompensation erfolgt, wenn von vornherein gleiche Mengen von $CaCl_2$ und KCl oder noch etwas mehr KCl (1,8) als $CaCl_2$ (1,4) ins Herz gelangen, sind die Versuche 3 und 4 angestellt worden. Sie ergaben, daß auch so die Kompensation nicht mehr möglich ist. Außer der lange anhaltenden Tonussteigerung kam es im weiteren Verlauf dieser Versuche zunächst zu hochgradiger Arhythmie, später zu Stillständen der Ventrikeltätigkeit. Beachtenswert scheint es mir, daß in diesen drei Versuchen das Herz unmittelbar zu normaler Tätigkeit zurückkehrte, als es mit der gebräuchlichen R. Fl. gefüllt wurde, in Versuch 4, nachdem es vier Stunden lang unter dem Einfluß des zur Unterhaltung seiner Tätigkeit ungeeigneten Inhaltes stillgestanden hatte.

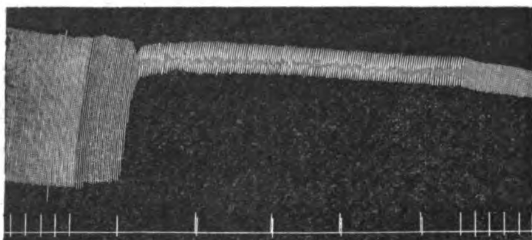


Fig. 8.
Tonussteigerung durch Füllung des Herzens (bei a) mit einer R. Fl., die siebenmal soviel $CaCl_2$ und KCl enthielt, als die gebräuchliche. Anfang der Kurve. Die Zeitmarken entsprechen Minuten.

Die fünffache Menge (1,0 $CaCl_2$, 0,5 KCl auf 1000 ccm) bewirkte schon eine viel geringere Tonussteigerung als die siebenfache; aber das Herz kam auch nach dem Ausgleich derselben nicht in einen regelmäßigen Rhythmus. Die Störungen waren ähnlich progressiv wie bei den schwächeren Graden der nicht kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung.

b) Niedrigere Konzentrationen.

Schwieriger ist es, die untere Grenze der Konzentration an $CaCl_2$ und KCl im Herzinhalt zu beurteilen, die etwa derjenigen der R. Fl. äquivalent ist. Zunächst muß ich in dieser Frage auf die Wirkung der Kochsalzspülung zurückkommen.

Spült man ein Herz, das bis dahin mit R. Fl. gearbeitet hat, nur 5′ lang mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung, so sinkt stets die Amplitüde des Vs. rasch bis auf etwa $^1/_5$ der normalen. Nach Unterbrechung der Spülung erholt sich aber das Herz in relativ kurzer Zeit, wie es scheint, vollständig. Bei dieser Zeitdauer der

Spülung flossen 10—12 ccm Kochsalzlösung durch das Herz. Die Konzentration der noch im Herz befindlichen R. Fl. an $CaCl_2$ und KCl wird hierdurch sicher mindestens auf $^1/_{100}$ reduziert (vgl. oben S. 257). Dieser Sachverhalt reicht allein schon aus, um zu zeigen, daß die Herzaktion bei einer sehr niedrigen Konzentration des Inhaltes an $CaCl_2$ und KCl fortbestehen kann.

In einer Reihe von Versuchen habe ich nun das Herz anstatt mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung 5′ lang mit R. Fl. gespült, deren Gehalt an $CaCl_2$ und KCl auf $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ und $^1/_{32}$ der gebräuchlichen verringert war; außerdem wurde nach Beendigung der Spülung der Herzinhalt noch dreimal durch Auspipettieren und Wiederfüllen von Herz und Kanüle erneuert.

Das Resultat dieser Versuche wich darin von dem nach Spülung mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung ab, als keine oder nur eine sehr geringe Abnahme der Amplitüde erfolgte. Die Herzen, die 4—12 Stunden lang nach der Unterbrechung der Spülung beobachtet wurden, verhielten sich so, als ob sie mit der gebräuchlichen R. Fl. arbeiteten.

In allen diesen Fällen sehen wir also, daß sich das Organ, unbeschadet seiner Funktionsfähigkeit, Salzlösungen anpassen konnte, die mehr oder weniger ärmer an $CaCl_2$ und KCl ins Herz kamen als die R. Fl. Wir wissen aber nichts davon, in welchem Umfang hiernach die Konzentration des Herzinhaltes durch Regulierung von seiten der Herzwand sich änderte. Das Entscheidende bei dieser Versuchsanordnung dürfte sein, daß einerseits der Eingriff an und für sich ein relativ geringer ist und andererseits das Herz unmittelbar nach demselben mit einem und demselben Inhalt weiter arbeiten kann.

Um die Bedeutung des Bikarbonats bei solchen Versuchen einigermaßen abschätzen zu können, habe ich den folgenden Versuch ausgeführt. Das Herz wurde mit einer bikarbonatfreien Lösung gespült, die außer 7,5 pro Mille NaCl 0,025 $CaCl_2$ und 0,0125 KCl pro Mille enthielt ($^1/_8$ der in der R. Fl. enthaltenen Menge). Während der Spülung, die 30′ lang fortgesetzt wurde, sank die Amplitüde von 15 auf 7 mm, die Frequenz der Vs. von 38 auf 23. 10′ nach der Unterbrechung der Spülung hatte die Amplitüde wieder 15 mm erreicht; der 25 weitere Minuten später entnommene Herzinhalt reagierte auf Rosolsäure positiv, entsprechend 0,02 pro Mille $NaHCO_3$. Der Versuch verlief also ebenso wie die in Kapitel 2 beschriebenen, wo die Herzen mit bikarbonatfreier Salzlösung mit 0,2 pro Mille $CaCl_2$ und 0,1—0,2 pro Mille KCl gespült worden waren.

Nachdem noch festgestellt worden war, daß es bei den 5′-Versuchen für die Verdünnung 1 : 32 noch nichts ausmacht, ob man $CaCl_2$ und KCl im Verhältnis von 2 : 1 oder von 2 : 2 anwendet, schritt ich nunmehr zur Untersuchung der Verdünnungen von 1 : 64, 1 : 128 und 1 : 256 und modifizierte das Verfahren insofern, als ich die Spülungen nicht nur 5′, sondern 15—20′ lang fortsetzte. Ein 15′ lang mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung gespültes Herz hatte bei der Erholung nur die Hälfte der normalen Amplitüde wieder erreicht, die später noch stetig abnahm, und schlug arhythmisch.

Bei der Verdünnung von 1 : 64 zeigte sich nun ein erheblicher Unterschied, je nachdem $CaCl_2$ und KCl im Verhältnis von 2 : 1 oder in gleichen Mengen zugegen waren.

1. 16. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 25 mm, Vs. 24) 15′ lang mit R. Fl. ($^1/_{64}$ $CaCl_2$ und KCl, $CaCl_2 : KCl = 2 : 1$) gespült.

Schon während der Spülung sank die Amplitüde auf 0. Nach Unterbrechung der Spülung zunächst in längeren Zwischenräumen an Höhe zunehmende Vs. Nach 30′ sehr unregelmäßige Herztätigkeit.

2. 16. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 21 mm, Vs. 30) 15′ lang gespült wie im vorigen Versuche.

Während der Spülung nimmt die Amplitüde rasch auf 5 mm ab. Nach Unterbrechung der Spülung binnen $^1/_2{}^h$ Erholung bis zur Amplitüde 15 mm, Vs. 19.

Wenn auch die auffallend starke Wirkung im ersten der beiden Versuche auf individuelle Verhältnisse des übrigens vorher ganz normal und kräftig schlagenden Herzens bezogen werden könnte, so zeigt sich doch auch im zweiten, unter ganz den gleichen Bedingungen angestellten Versuch ein Wirkungsgrad, wie er ungefähr dem nach der Spülung mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung entspricht.

In den beiden folgenden Versuchen enthielt die Spülflüssigkeit gleichviel KCl und $CaCl_2$.

1. 13. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 22 mm, Vs. 26) wurde 6′ lang mit einer R. Fl. gespült, die 0,003 $CaCl_2$ und ebensoviel KCl auf 1000 enthielt.

Während der Spülung sinkt die Amplitüde auf 18, am Ende der Spülung hat sie 24 mm erreicht und steigt dann noch weiter auf 26 mm (Vs. 28). So arbeitet das Herz eine Stunde lang gleichmäßig weiter. Beobachtung unterbrochen.

2. 16. XII. 13. Das Herz (normal, Amplitüde 25 mm, Vs. 32—27) wurde 15′ lang von $6^h\,3'$—$6^h\,18'$ gespült wie im vorigen Versuch.

Während der Spülung sinkt die Amplitüde binnen 4′ auf 14 mm, steigt aber dann schon während Fortgangs der Spülung wieder auf 21 mm (Vs. 29) und einige Minuten später auf 23 mm. Während der bis 11^h nachts fortgesetzten Beobachtung blieb die Amplitüde unverändert. Die

Frequenz nahm zuletzt ab (Vs. 16). Das Herz arbeitete noch am folgenden Morgen.

Waren also $CaCl_2$ und KCl in gleichen Mengen vorhanden, so erfolgte primär zwar auch noch Abnahme der Amplitüde, die sich aber schon während der Spülung selbst wieder ausglich, und später arbeiteten die Herzen noch stundenlang wie unter normalen Bedingungen.

Die Versuche mit den Verdünnungen 1 : 128 und 1 : 256 habe ich nun von vornherein mit gleichen Mengen $CaCl_2$ und KCl ausgeführt und gebe zunächst die Protokolle von drei Versuchen.

1. 15. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 25 mm, Vs. 31) ging schon zu Beginn des Versuchs, solange es noch mit R. Fl. arbeitete, in regelmäßigen Halbrhythmus über (Vs. 16), von $10^h\,48'$—12^h wurde es mit R. Fl. gespült, die $\frac{0{,}02}{128}$ $CaCl_2$ und ebensoviel KCl enthielt. Während der Spülung sank binnen 7′ die Amplitüde auf 14 mm, um bis 12^h (Ende der Spülung) wieder auf 17 mm und weitere 10′ später auf 25 mm zu steigen (Vs. 21). Das Herz arbeitete nun bis an das Ende der Beobachtung um $4^h\,20'$ bei der konstanten Amplitüde von 25 mm und in meist ganz regelmäßigem Halbrhythmus. In der letzten Stunde sank die Amplitüde auf 22 mm. —

2. 15. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 20 mm, Vs. 36) wurde von $3^h\,25'$—$3^h\,40'$ wie im vorigen Versuch mit $^1/_{128}$ R. Fl. (gleichviel $CaCl_2$ und KCl) gespült. Während der Spülung sank die Amplitüde auf 8 mm (Vs. 43). 20′ später:

4^h. Vs. 35, Amplitüde 16 mm. Rhythmus sehr regelmäßig.

5^h. Vs. 35, Amplitüde 16 mm.

6^h. Vs. 35, Amplitüde 17 mm. Rhythmus andauernd regelmäßig.

9^h. Vs. 34, Amplitüde 16 mm. Rhythmus regelmäßig. —

3. 15. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 18 mm, Vs. 35) wurde 20′ lang, von $9^h\,28'$—$48'$ mit R. Fl. gespült, die $\frac{0{,}02}{256}$ $CaCl_2$ und ebensoviel KCl enthielt. Während der Spülung sank unter beträchtlicher Tonuszunahme die Amplitüde auf 2 mm (Vs. 19, As. 38).

$10^h\,16'$. Vs. 21, As. 42, Amplitüde 17 mm. Rhythmus regelmäßig, nur hier und da Extrasystolen.

11^h. Vs. 20, As. 40, Amplitüde 19 mm.

$12^h\,20'$. Vs. 19, As. 40, Amplitüde 20 mm. Alle 3—4 Schläge ein Ausfall einer Vs.

1^h. Vs. 19, As. 40, Amplitüde 20 mm; regelmäßiger Rhythmus durch Ausfälle unterbrochen.

$1^h\,20'$. Rhythmus wird unregelmäßig. Alternation mit Tonussteigerung. Der Herzinhalt wird durch die gebräuchliche R. Fl. ersetzt. Darauf zunächst jäher Abfall der Amplitüde und etwas Tonuszunahme. Vs. sistieren 3′ lang, dann treppenförmiger Anstieg der Amplitüde bis 23 mm (Vs. 19).

2^h 10′. Dieselben Rhythmusstörungen wie früher. Die Amplitüde nimmt bis 2^h 45′ wieder auf 13 mm ab. Versuch abgebrochen.

Die primäre Depression der Amplitüde nahm mit der Abnahme der Konzentration an $CaCl_2$ und KCl zu und war bei 1:256 nicht geringer als nach Spülung mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung.

Am Ende der Spülungszeit von 15—20′ ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Konzentration der ins Herz gelangenden Lösung durch Reste von R. Fl. nicht mehr erhöht werden kann. Die Herzen haben, wie die Versuchsdaten zeigen, auch bei den Verdünnungen von 1:64 und 1:128 nicht weniger anhaltend und regelmäßig gearbeitet als nach der Spülungsdauer von 5′. Auch bei der Verdünnung von 1:256 hat sich das Herz noch gut erholt, wenn auch in diesem Falle später Rhythmusstörungen auftraten.

Der Übergang von dem Regime 1:256 auf R. Fl. hatte vorübergehend Stillstand des Ventrikels zur Folge. In einem anderen Falle wurden beim Übergang von 1:8 auf 1:64 Rhythmus und Frequenz auf die Dauer verbessert (der betreffende Versuch ist nicht in extenso mitgeteilt). Wiederholt sah ich außerdem, daß der Übergang von einer schwächeren Konzentration zu R. Fl. keine Veränderung der Herzaktion herbeiführte.

Sonach ist nicht zu bezweifeln, daß die Herztätigkeit auch bei sehr schwacher Konzentration des Herzinhalts an $CaCl_2$ und KCl viele Stunden lang kräftig und regelmäßig bleiben kann und daß hierzu die relativ hohe Konzentration der R. Fl. nicht notwendig ist. Dies gilt aber zunächst nur für solche Fälle, wo die das neue Regime einleitende Spülung nicht länger als 15—20′ gedauert hat.

Im ersten Kapitel wurde gezeigt, daß man das Herz mindestens 1—3 Stunden lang mit R. Fl. spülen kann, ohne daß sich Amplitüde und Frequenz zu ändern brauchen. Schon bei der Verwendung einer in bezug auf $CaCl_2$ und KCl im Verhältnis von **1:32** verdünnten Lösung konnte, wie das nachstehende Protokoll zeigt, ein ähnlich günstiges Resultat nicht mehr erhalten werden.

11. XII. 13. Das Herz (normal Amplitüde 20 mm, Vs. 36) wurde von 12^h 36′—1^h 30′ (54′ lang) mit einer R. Fl. gespült, die $^1/_{32}$ der gebräuchlichen Menge von $CaCl_2$ und KCl enthielt.

1^h 16′. Die Amplitüde ist bis jetzt (40′ nach Beginn der Spülung) bei gleichbleibender Frequenz (36 Vs.) auf 11 mm gesunken; unter Halbierung steigt nunmehr bis 10^h 30′ (Beendigung der Spülung) die Amplitüde wieder auf 16 mm.

Im weiteren Verlauf des Versuchs ist der Rhythmus nicht ganz regelmäßig. Die Frequenz entspricht meistens dem Halbrhythmus, der aber

häufig von Extrasystolen unterbrochen wird, bei welchen zuweilen auch Zunahme des Tonus angedeutet ist. Längere Perioden von regelmäßigem Halbrhythmus wechseln später mit solchen ab, während welcher Frequenzwechsel besteht. Von $3^h 28'$—4^h arbeitet das Herz in Gruppen, die durch kurze Pausen getrennt sind. $4^h 20'$ wieder regelmäßige Periode (Amplitüde 24 mm, Vs. 19) $11^h 30'$ (nachts) Rhythmus sehr regelmäßig. Amplitüde 25 mm, Vs. 17.

Offenbar werden also von einer gewissen Grenze der Konzentration an bei der Spülung dem Herzen Elektrolyte entzogen, um so mehr, je länger die Spülung dauert und je verdünnter die Spülflüssigkeit ist. Es wird eine große Zahl weiterer Versuche notwendig sein, wenn man diese Grenze genauer bestimmen will. Sie würde mit derjenigen Konzentration des Herzinhaltes an $CaCl_2$ und KCl zusammenfallen, bei welcher die Herzwand nichts mehr an den Herzinhalt abgibt. Die R. Fl. genügt dieser Anforderung mit einer wahrscheinlich um ein Vielfaches zu hohen Konzentration an $CaCl_2$ und KCl. Das Herz bedarf aber dieser hohen Konzentration sicher nicht, so lange ihm sein Inhalt von einer, wie sich gezeigt hat, sehr niederen Konzentrationsstufe an, ständig belassen wird. Daß sich durch Vorgänge der Regulierung die Konzentration einer vedünnt ins Herz eingeführten Lösung bis zu dem Gehalt der R. Fl. an $CaCl_2$ und KCl wieder steigern sollte, ist sehr wenig wahrscheinlich. Wenn aber der Ausgleich in erheblich geringerem Umfang sich vollzieht, so würde daraus für die R. Fl. wiederum folgen, daß ein kompensierter Überschuß der beiden in Frage stehenden Elektrolyte dem Herzen nichts schadet. Daß es auch für diese Unschädlichkeit und die Möglichkeit vollständiger Kompensation eine obere Grenze gibt, ist im ersten Teil dieses Kapitels dargetan worden. —

Zusammenfassung und Schlußbetrachtungen.

In der vorliegenden Arbeit sind insbesondere die Störungen untersucht worden, die aus dem Mangel eines oder mehrerer Bestandteile der R. Fl. entspringen, und die Vorgänge, durch welche das Herz aus sich selbst diese Störungen wieder ausgleicht. Die Untersuchungen beschränken sich in dieser Hinsicht auf die Ionen OH', $K^{\cdot}$ und $Ca^{\cdot\cdot}$.

Im zweiten Kapitel wird gezeigt, daß der Ventrikel bei dauerndem Mangel an OH' in seinem Inhalt seine Tätigkeit schließlich einstellt, daß er aber imstande ist, den schwach sauren Inhalt, der ihm gelassen wird, bei seiner bald wiederkehrenden Tätigkeit in relativ

kurzer Zeit in einen schwach alkalischen umzuwandeln. Es ergab sich außerdem, daß die OH′-Konzentration einer Bikarbonatlösung von 0,1 pro Mille im arbeitenden Herzen relativ rasch sich auf etwa ein Drittel verringert und dann annähernd konstant bleibt. Letzteres war auch der Fall, wenn der Inhalt erst im Herzen selbst alkalisch geworden war. Auch wenn schon Bikarbonat vorhanden ist, müssen demnach bei der Herztätigkeit immer auch OH′-Ionen in den Herzinhalt gelangen. Anderenfalls würde er bei fortdauernder Kohlensäureproduktion unfehlbar bald sauer werden, was, solange das Herz arbeitete, niemals beobachtet wurde. Diese Resultate erklären außerdem, weshalb ein Herz mit bikarbonatfreier R. Fl., solange sein Inhalt nicht gewechselt wird, ebenso gut arbeitet wie mit bikarbonathaltiger. Der Zusatz von Bikarbonat zu der R. Fl. ist aus diesem Grunde nicht unbedingt notwendig. —

Die in Kapitel 3—5 besprochenen Versuchsreihen waren hauptsächlich dem Studium des Einflusses der in der Speisungsflüssigkeit enthaltenen K˙- und Ca¨-Ionen auf die Herztätigkeit gewidmet. Im Text sind die Versuche in der Reihenfolge abgehandelt, in der sie ausgeführt worden sind. Hier möchte ich zunächst die Charakteristik der Ca¨- und K˙-Wirkung vorausschicken. In den Versuchsreihen des vierten Kapitels verfuhr ich, wie es bisher fast immer geschehen ist, so, daß ich den Gehalt der R. Fl. an $CaCl_2$ bzw. KCl stufenweise steigerte.

So suchte ich die Grenzen der Konzentrationen an $CaCl_2$ bzw. KCl zu ermitteln, an welchen das Übergewicht der einen oder anderen Wirkung deutlich hervortritt. Benutzt man als Maßstab die Quotienten der Konzentrationen $\frac{CaCl_2}{KCl}$, bzw. $\frac{KCl}{CaCl_2}$, so ergibt sich aus meinen Versuchen im großen und ganzen, daß die Ca¨- bzw. K˙-Wirkungen vorherrschten, wenn 3,2—4,5mal soviel $CaCl_2$ als KCl bzw. 3,5mal soviel KCl als $CaCl_2$ vorhanden war. Genauer waren die Grenzen trotz zahlreicher Versuche nicht abzustecken; in beiden Beziehungen kam es wiederholt vor, daß die an einem Herzen schon relativ stark wirksame Konzentrationsstufe an einem anderen ganz wirkungslos war.

Qualitativ kann man nach Engelmannscher Terminologie die Herzwirkung von Ca¨ folgendermaßen zusammenfassen. Die Wirkung ist:

1. positiv inotrop und spricht sich in dieser Hinsicht in geringeren Graden nur durch Zunahme der Amplitüde der Vs., in höheren durch Verlängerung der Systole, Verschmelzung mehrerer

Systolen und tetanusähnliche Dauerkontraktionen aus, die beim Maximum der Wirkung systolischen Stillstand und Erschöpfung des Herzens herbeiführen.

2. *negativ chronotrop*: Diese Wirkung ist, soweit mir die Literatur bekannt ist, bisher nirgends betont und hervorgehoben worden. Ich fand, daß sie am Froschherz schon bei relativ geringem Kalküberschuß im Herzinhalt konstant auftritt.

3. *positiv bathmotrop*: S. *Ringer* fand, daß die elektrische Reizbarkeit des Ventrikels durch Ca herabgesetzt bzw. aufgehoben wird. Nach meinen Beobachtungen kann dies in einzelnen Stadien im Verlaufe der Ca··-Wirkung wohl zutreffen. Im allgemeinen aber wirkt Ca··, insoweit es sich um die Einzelperiode des spontan schlagenden Herzens handelt, bis in die letzten Stadien der Wirkung hinein unzweifelhaft *positiv bathmotrop*: die refraktäre Phase ist verkürzt. Periodische Schwankungen der Erregbarkeit kommen, unabhängig vom Verhalten der einzelnen Herzperiode, bei mittleren und höheren Graden der Ca··-Wirkung in Form der *Lucianischen* Gruppen zum Ausdruck. Während der Ruhepausen, durch welche diese Gruppen unterbrochen sind, kann die Erregbarkeit des Ventrikels für elektrische und mechanische Reize total aufgehoben sein, um während der Schlagperioden zurückzukehren.

Das Ineinandergreifen dieser drei Wirkungen verleiht der von einem der Ca··-Wirkung unterworfenen Herzen verzeichneten Kurve ein sehr charakteristisches Gepräge. Die Amplitüden der Vs. sind hoch, oft stundenlang annähernd konstant, die Frequenz ist verringert, der Rhythmus wird früher oder später periodisch aussetzend.

Die Ca··-Wirkung verläuft — zuweilen ziemlich langsam — progressiv.

Beim Studium der K·-Wirkung *nach dem oben bezeichneten Verfahren und bis zum Eintritt des Herzstillstandes* konnte ich ebensowenig wie alle früheren Autoren etwas anderes als in den drei Beziehungen *negative* Wirkungen konstatieren. Die *negativ inotrope* Wirkung äußert sich in Abnahme der Amplitüden und Alternation; die *negativ chronotrope* meistens in Frequenzhalbierung. Die Verlängerung der refraktären Phase ist schon von *Ringer* und *Sainsbury*[1]) beobachtet. Ich selbst sah wiederholt, daß das noch regelmäßig spontan schlagende Herz elektrisch überhaupt nicht reizbar war. Außerdem konstatierte ich, daß die K·-

---

1) Journ. of Physiol. 4, 350.

Wirkung, abgesehen von den höchsten Graden, periodisch spontan reversibel ist. —

Spülungsversuche. Die Spülung des Herzens mit R. Fl. (Kapitel 1) verursacht nur eine mehr oder weniger beträchtliche Abnahme der Amplitüde der Vs. Die Spülungsdauer wurde bis auf 21^h ausgedehnt; die Herztätigkeit wurde niemals aufgehoben. Die Amplitüde nahm um so mehr ab, je länger gespült wurde, bei höherem Gehalt der R. Fl. an Bikarbonat etwas weniger als bei niedrigerem. Nach Unterbrechung der Spülung stieg die Amplitüde bis zu 54—100% der normalen wieder an. —

Der Mangel von OH′, K˙ oder Ca¨ in der Spülflüssigkeit (bei dem gewöhnlichen Kochsalzgehalt) führte früher oder später zum Stillstand des Ventrikels. (Von den Spülungsversuchen mit bikarbonatfreier R. Fl. war schon oben die Rede). Die Tätigkeit der Atrien wurde entweder gar nicht oder nur zeitweilig unterbrochen. Wo letzteres zutraf, war mehrmals noch die rhythmische Tätigkeit des Sinus zu konstatieren.

Durch Versuche, die im Text der Arbeit noch nicht berücksichtigt wurden, überzeugte ich mich davon, daß es sich bei der verschiedenen Beeinflussung der Herzabschnitte durch Spülungen nur um einen graduellen Unterschied handelt. Nach Anlegung der Stanniusschen Ligatur isolierte ich den Sinus[1]). Beim Abschneiden von den Vorhöfen bemerkte ich stets beträchtliche Zunahme der Sinusfrequenz, die nach dem Einlegen des mit der Hohlvene an einer Fadenschlinge fixierten Sinus in R. Fl. mehrmals — in einem Falle bis 91 Kontraktionen in 1′ — noch weiter zunahm. In einer Kochsalzlösung hören dann nach längerer Zeit auch die Sinuspulsationen auf, während sie in R. Fl. 24^h und länger andauern. Ich gedenke bei einer anderen Gelegenheit auf das Verhalten des isolierten Sinus und der Vorhöfe zurückzukommen.

Die Kochsalzspülungsversuche ergaben, daß auch nach diesem Eingriff das Herz in weiterem Umfang, als man bisher wohl annahm, restitutionsfähig bleibt. Nach vielen Stunden der Ruhe treten spontan — anfangs in Perioden, später in kontinuierlicher Folge — Vs. wieder auf; es kann sich so auch nach dreistündiger Spülung eine stundenlang anhaltende Herztätigkeit wieder herstellen. Die Kurven derselben tragen aber den Charakter der prävalierenden Ca¨-Wirkung. Es wurde chemisch nachgewiesen, daß das Herz bei der Kochsalzspülung kontinuierlich Kalk verliert; daß auch ein Ver-

1) Vgl. Tigerstedt und Strömberg, Der Venensinus des Froschherzens, physiologisch untersucht. Mitteilgn. vom physiol. Laborat. des Carolin. Medico-chirurg. Instituts. 5. Heft, Stockholm 1888.

lust an Kalium stattfindet, entnehme ich daraus, daß das Herz nach der Kochsalsspülung überempfindlich gegen Kalziumchlorid ist. Durch die Spülung mit bikarbonathaltiger Kochsalzlösung wird die Erschöpfung des Herzens nur verzögert, nicht aufgehoben.

Spült man das Herz mit einer Salzlösung, die kein Kaliumchlorid, aber die sonstigen Bestandteile der R. Fl. enthält, so zeigen sich schon während der Spülung die Erscheinungen der prävalierenden $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung. Der Stillstand des Ventrikels erfolgt etwas später, das Herz erholt sich schließlich spontan unter ähnlichen Erscheinungen wie nach Spülung mit Kochsalzlösung.

Wird aus der Spülflüssigkeit nur $CaCl_2$ weggelassen, so tritt sehr prägnant, zum Teil schon während der Spülung an den Atrien, zum Teil erst später im Erholungsstadium auch am Ventrikel, die positiv chronotrope Wirkung der $K^{\cdot}$-Ions zutage. Die Frequenz beider Herzteile wird beschleunigt. Das Erholungsstadium ist durch die größte Regelmäßigkeit des Rhythmus bei meist subnormaler Amplitüde der Vs. ausgezeichnet. Auch im Verlauf der Erholung nach Kochsalzspülungen von kürzerer Dauer oder nach Spülung mit kaliumchloridfreier R. Fl. konnte diese positiv chronotrope und rhythmusregulierende Wirkung des $K^{\cdot}$-Ions vielfach bestätigt werden. Es zeigt sich so, daß dem $K^{\cdot}$-Ion auch positive Wirkungen zukommen, die bei gleichzeitiger Anwesenheit vom $Ca^{\cdot\cdot}$-Ion in erheblicherer Menge nicht zur Beobachtung gelangen. —

Die Kompensation der Wirkungen der $K^{\cdot}$- und $Ca^{\cdot\cdot}$-Ionen ist in einem wesentlichen Punkte von den pharmakologischen Antagonismen verschieden. Im letzteren Falle ist es immer ein von den betreffenden Agenzien an sich gänzlich unabhängiger physiologischer Zustand, der von ihnen im entgegengesetzten Sinne beeinflußt wird. Im ersteren Falle ist der physiologische Zustand geradezu der Effekt der gegeneinander ausgeglichenen Wirkungen der beiden Agenzien, und wir kennen nicht nur im Herzen, sondern auch in allen anderen Organen, überhaupt keinen physiologischen Zustand, bei welchem die fraglichen Elektrolyte nicht beteiligt sind. Im Zustande ihrer Kompensation müssen die Wirkungen beider zur Geltung kommen, gewissermaßen als Resultierende eines Kräftepaars. —

Das letzte Kapitel behandelt die Frage, in welchen Grenzen der Gehalt der R. Fl. an $CaCl_2$ und KCl unbeschadet der Regelmäßigkeit der Herzaktion variiert werden kann. Nach unten war die Grenze nicht sicher zu finden. Nach oben zeigten sich erst vom Fünffachen

der normalen Mengen an die Erscheinungen der nicht mehr kompensierten Ca¨-Wirkung. —

Versucht man, die vorliegenden Tatsachen in ihrem Zusammenhang von allgemeineren Gesichtspunkten aus zu beurteilen, so muß dies mit der fast selbstverständlichen Voraussetzung geschehen, daß die Elektrolyte des Herzinhaltes und der Herzwand miteinander in Wechselwirkung treten können.

Für den Skelettmuskel hat Overton[1]) nachgewiesen, daß Kaliumsalze von außen her, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Maße in das Innere der lebenden Muskelfasern eindringen; das gleiche gilt für Kalziumchlorid; er hält es daher »durchaus nicht für ausgeschlossen«, daß die Wirkungen der Elektrolyte, solange sie noch reversibel sind, sich nur an der Oberfläche der betroffenen lebenden Gewebselemente abspielen.

Für das Froschherz ist die Frage der Durchlässigkeit der Grenzschichten für die in Betracht kommenden Salze bis jetzt experimentell nicht bearbeitet, und, soviel ich weiß, überhaupt kaum diskutiert worden.

Die anatomischen Verhältnisse des Froschherzens sind in einem wesentlichen Punkte vom Skelettmuskel verschieden; es bietet in seinem schwammartigen Gewebe dem Stoffaustausch eine sehr große Oberfläche dar. Die Muskelbündel sind von einer bindegewebigen Schicht umgeben und durch Endothelzellen gegen die Herzhöhle hin abgegrenzt[2]); Blutgefäße fehlen im Innern des Herzens.

Ob die innerste Grenzschicht der Muskeln auch im Herzen für Kalzium- und Kaliumsalze nur beschränkt durchlässig ist, läßt sich experimentell vorläufig nicht entscheiden, wenn es auch nach den übrigen Befunden Overtons z. B. am Nerven unwahrscheinlich ist, daß in diesem Punkte Herz- und Skelettmuskel sich verschieden verhalten sollten. Indirekt sprechen einzelne meiner Beobachtungen zugunsten der Undurchlässigkeit. Mit Rücksicht auf die große Oberfläche der Herzhöhle darf man gewiß die Geschwindigkeit des Auftretens oder der Reversibilität gewisser Vorgänge nicht ohne weiteres bei der Entscheidung der Frage ausnützen, ob ein Stoff oberflächlich oder im Innern wirkt; denn auch osmotische Vorgänge müssen sich bei den Dimensionen des inneren Schwammgewebes des Herzens naturgemäß rascher als am Skelettmuskel von außen her vollziehen.

---

1) Arch. f. d. ges. Physiol. **105**, 176.

2) Vgl. E. Gaupp, Anatomie des Frosches **1**, 268, III. Aufl. 1896.

Trotzdem bleibt die Geschwindigkeit der dynamischen Reaktion des Herzens auf minimale Änderungen seines Inhaltes, wie den Zusatz eines Tropfens einer sehr verdünnten (0,2—0,4 pro Mille) Lösung von Chlorkalzium oder Chlorkalium — überraschend. Im letzten Kapitel war davon die Rede, daß eine in bezug auf den $CaCl_2$- und KCl-Gehalt siebenfach konzentrierte R. Fl. Anomalien der Herzaktion im Sinne der nicht kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung verursacht. Auch wenn unter dem andauernden Einfluß dieses ungeeigneten Herzinhaltes die Anomalien stundenlang angedauert hatten, konnten sie fast momentan und vollständig dadurch beseitigt werden, daß man das Herz mit R. Fl. von der gewöhnlichen Zusammensetzung beschickte; dieser rasche Ausgleich bliebe schwer erklärlich, wenn die Störungen durch Aufnahme von Kalziumchlorid ins Innere des Muskels bedingt gewesen wären, während er bei einer Oberflächenwirkung leicht verständlich ist.

Setzt man nun voraus, daß die Grenzschicht oder Plasmamembran der Herzmuskelfasern für die Salze der R. Fl. undurchlässig ist, so wird ein Konzentrationsausgleich, wie er nach Overton zwischen von außen her auf den Skelettmuskel einwirkenden Lösungen und der Zwischenflüssigkeit des Muskelgewebes stattfindet, im Herzen zwischen dem Herzinhalt und den außerhalb der Grenzschicht gelegenen Gewebsschichten der Herzwand sich vollziehen müssen. Während hierzu beim Skelettmuskel Stunden notwendig sind, wird der Ausgleich im Froschherz wahrscheinlich in sehr kurzer Zeit geschehen. Sonach würden die Grenzschichten von einer Salzlösung von der gleichen Konzentration wie der Herzinhalt bespült.

Die Versuche des 5. und 7. Kapitels lehren, daß die Konzentration an $CaCl_2$ und KCl im Herzinhalt, der durch den Kochsalzgehalt allein schon ausreichend isotonisch ist, unbeschadet der Herzaktion in ziemlich weiten Grenzen variiert werden kann. Erst wenn entweder $CaCl_2$ oder KCl in stark überwiegender Menge zugegen sind oder ganz fehlen, reagiert das Herz sofort mit Störungen seiner Tätigkeit. Es ist außerdem gezeigt worden, daß im letzteren Falle bei Spülungsversuchen Kalzium- und höchstwahrscheinlich auch Kaliumverbindungen in den Herzinhalt austreten. Man wird so zu der Annahme gedrängt, daß die Grenzschichten selbst Kalium und Kalzium in irgendeiner Verbindung enthalten und sich unter normalen Verhältnissen mit dem Herzinhalt in regulierendem osmotischen Austausch befinden, was durchaus nicht zu verhindern braucht, daß sie nach innen zu für die Kalzium- und Kaliumsalze undurchlässig sind. — Eine Hauptaufgabe der R. Fl. würde es demnach sein, die

Verarmung der Grenzschichten an Kalzium- und Kaliumverbindungen zu verhindern. Es hat nach einigen der in Kapitel 7 mitgeteilten Beobachtungen den Anschein, als ob schon ein relativ geringer Gehalt des Herzinhaltes an $CaCl_2$ und KCl zu dem genannten Zweck ausreichend wäre.

Bei Spülungen des Herzens gab sich der Mangel von $CaCl_2$, KCl oder von beiden immer sogleich an der raschen Abnahme der Amplitüde des Vs. zu erkennen. Daraus folgt noch nicht, daß Verbindungen von Ca oder von K in den Herzinhalt ausgetreten sind. Die beobachtete Wirkung konnte auch — und das scheint man bisher allgemein angenommen zu haben — davon herrühren, daß die betreffenden Stoffe im Herzinhalt nicht mehr in genügender Menge enthalten sind. Ich glaube trotzdem, daß durch das Bestreben des Ausgleichs in solchen Fällen der im Inhalt mangelnde Stoff sofort auch von der Herzwand abgegeben wird; ich ziehe diesen Schluß insbesondere auf Grund der sehr häufig gemachten Beobachtung, daß die Wirkungen solcher Spülungen sich um so rascher vollständig wieder ausgleichen, je schneller die Spülung unterbrochen und der Herzinhalt nicht mehr erneuert wird. Es kann dann eine Art von Selbstregulierung stattfinden. Je mehr Ca- bzw. K-Verbindungen aus der Herzwand in den Herzinhalt übergegangen sind, um so mehr hemmt die außen stetig anwachsende Konzentration den weiteren Austritt, bis es zuletzt wieder zum Ausgleich gekommen ist. Da es mir nicht möglich war, die auf solchem Wege erreichbaren Konzentrationen des Herzinhaltes an Ca- und K-Verbindungen analytisch zu messen, kann ich über die diesen Regulationen nach unten gesteckten Grenzen nichts aussagen.

Bei länger dauernden Spülungen war der Verlust des Herzens an Kalziumverbindungen analytisch nachzuweisen, der an Kaliumverbindungen nur indirekt insofern, als die nicht kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkungen hervortraten. Den Umfang des Kalkverlustes bei erschöpfender Kochsalzspülung konnte ich annähernd abschätzen, den des Kaliumverlustes leider nicht. Da Ca-Verbindungen langsamer diffundieren als K-Verbindungen, wird es wohl zutreffen, daß letztere bei den Spülungen schneller verloren gehen. Meine Annahme, daß die Ca- und K-Verbindungen zunächst aus der Grenzschicht austreten, ist eine Hypothese. Die Grenzschicht liegt jedenfalls dem Herzinhalt näher als das Muskelprotoplasma. Daß aus diesem durch Waschungen mit indifferenten Nonelektrolyten nur relativ wenig Kaliumverbindungen ausgelaugt werden können, zeigen die Versuche von F. Urano[1]) und

1) Zeitschr. f. Biol. **51**, 483.

G. Fahr[1]). Auch meine eigenen Beobachtungen sprechen, wenn auch indirekt, nicht dafür, daß Ca- und K-Verbindungen bei Spülungen dem Innern des Herzmuskels entzogen werden. Bei der spontanen Erholung nach erschöpfenden Spülungen mit Kochsalzlösung stellte sich immer die Herztätigkeit mit dem Charakter der prävalierenden Ca¨-Wirkung wieder her. Auch während vieler Stunden konnte also die Herzwand nicht so viel Kaliumverbindungen an den Herzinhalt abgeben, daß die Ca¨-Wirkung bis zur vollen Regelmäßigkeit der Herzaktion kompensiert wurde, obgleich wahrscheinlich in solchen Fällen auch Kalzium in subnormalen Mengen im Inhalt vorhanden ist. Bei dem Reichtum des Muskelinnern an Kaliumverbindungen wäre dies kaum verständlich, wenn Kaliumverbindungen in nennenswerter Menge von innen her in die Plasmamembran gelangen und durch sie austreten könnten. Andererseits ist nichts leichter, als dem nach der einen oder anderen Seite bestehenden Mangel durch Einführung der entsprechenden Salze in den Herzinhalt abzuhelfen. Wenn ein durch Kochsalzspülung erschöpftes Herz durch Einführung einer Lösung, die außer NaCl und $NaHCO_3$ auf 0,1 pro Mille $CaCl_2$ 0,3 pro Mille KCl enthielt, in wenigen Minuten zu dauernd regelmäßiger Tätigkeit zurückgeführt werden konnte, ist es nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen wenigstens sehr plausibel, daß ein Tei der Kaliummenge, von der Plasmahaut aufgenommen, in dieser wieder das richtige Verhältnis zum Kalzium und zum Herzinhalt hergestellt hat.

Die allgemein-biologische Bedeutung der Plasmamembranen ist in dem Werke von R. Höber[2]) an der Hand der Literatur eingehend besprochen und kritisch beleuchtet. Den Antagonismus »Kalium-Kalzium«, ein Phänomen, das an den verschiedensten Lebewesen und Organen wiederkehrt, verlegt R. Höber selbst in die Plasmamembran und bezieht ihn auf kolloid-chemische Wirkungen der Elektrolyte auf das Gefüge der Membran, das durch Kalium gelockert, durch Kalzium gefestigt wird.

In bezug auf das Froschherz ist es in der Tat nur eine Konsequenz der oben von mir gemachten Voraussetzungen, wenn man auch hier die Vorgänge der Wechselwirkung zwischen Kalium- und Kalziumverbindungen in der Grenzschicht der Muskelfasern geschehen läßt.

---

1) Zeitschr. f. Biol. **52**, 72.

2) R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. III. Auflage 1911.

Diese Voraussetzungen schreiben dem Grenzgebiete in gewissem Sinne entgegengesetzte Eigenschaften zu, insofern als es einerseits für die betreffenden Stoffe nach innen zu undurchlässig sein, andererseits die gleichen Stoffe selbst enthalten und durch sie den osmotischen Verkehr mit dem Herzinhalt vermitteln soll. Ohne diesen Verkehr würde aber die von der R. Fl. im Herzen gespielte Rolle schlechterdings unverständlich sein.

XIV.

Aus dem Medizinisch-Chemischen und Pharmakologischen Institut der Universität Bern.

(Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi.)

Über das Verhalten des Neosalvarsans und des Salvarsans im Organismus.

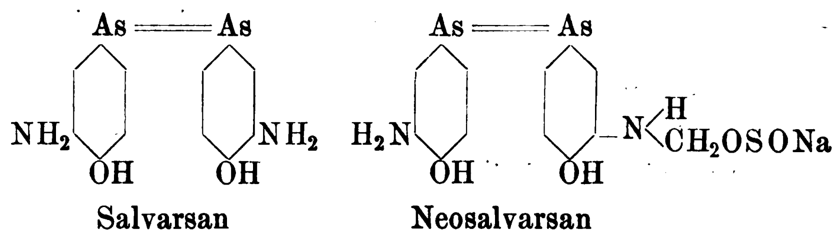
Von

Dr. **J. Abelin,**

Assistent am Institut.

A. Neosalvarsan.

Chemisch unterscheidet sich das Neosalvarsan vom Altsalvarsan durch den Rest des formaldehydsulfoxylsauren Natriums, der an die NH_2-Gruppe gebunden ist.



Salvarsan Neosalvarsan

Die Einführung des Formaldehydsulfoxylatrestes verleiht dem Neosalvarsan die Eigenschaft, in Wasser leicht mit neutraler Reaktion lösliche Salze zu bilden, während das Altsalvarsan bekanntlich nur in alkalischer Lösung gebraucht werden kann.

Im übrigen behält das Neosalvarsan die Grundeigenschaften des Salvarsans bei. Einige, z. B. das Reduktionsvermögen, sind bei ihm sogar noch stärker ausgeprägt. Erhitzt man z. B. eine ganz verdünnte, mit einigen Tropfen Natriumkarbonat alkalisch gemachte Lösung von indigo-schwefligsaurem Natrium mit einigen Tropfen einer Salvarsan- oder Neosalvarsanlösung, so tritt sehr rasch eine Entfärbung der Indigolösung ein, und gleichzeitig tritt ein intensiver

Arsengeruch auf. Wird die entfärbte Lösung an der Luft geschüttelt, so färbt sie sich infolge der eingetretenen Oxydation wieder blau, worauf sie beim Kochen mit einer Salvarsan- oder Neosalvarsanlösung wieder entfärbt wird usw. Das stärkere Reduktionsvermögen des Neosalvarsans rührt von der Gruppe der Formaldehydsulfoxylsäure her, die zu Reduktionszwecken in der chemischen Praxis angewendet wird. Der Formaldehydrest läßt sich im Neosalvarsan ganz leicht mit Hilfe der üblichen Farbenreaktionen nachweisen (z. B. mit salz. Phenylhydrazin, Ferricyankalium und Salzsäure).

Es schien mir von Interesse, das Verhalten des Neosalvarsan im tierischen Organismus zu verfolgen und die Frage zu entscheiden, ob sich der Formaldehyd nach Neosalvarsaninjektionen im Harn unverändert vorfindet, oder ob er bei dieser Applikationsform im Körper völlig oxydiert wird. Die Frage schien mir noch aus dem Grunde beachtenswert, weil eine so reaktionsfähige Verbindung wie der Formaldehyd beim Passieren durch den Organismus den verschiedensten chemischen Einwirkungen unterliegt. So verbindet sich der Formaldehyd sehr leicht mit Ammoniak, mit Eiweißstoffen, mit Aminosäuren; mit Harnsäure gibt er leicht lösliche Verbindungen. Außerdem besitzt der tierische Organismus die Fähigkeit, gewisse Mengen von Formaldehyd zu oxydieren. Werden z. B. Formaldehyddämpfe eingeatmet, so gibt der Harn keine Formaldehydreaktionen, der Formaldehyd wird vielmehr zu Ameisensäure oxydiert[1]).

Ein anderes Bild bekommt man aber bei Darreichung von gebundenem Formaldehyd, wie dies z. B. im Urotropin (Hexamethylentetramin) möglich ist. Nicolaier[2]), der dieses wertvolle Mittel in die Therapie eingeführt hat, fand, daß das Urotropin nach peroraler Einfuhr ziemlich rasch im Harn in unveränderter Form erscheint und hier mit Bromwasser leicht nachgewiesen werden kann. Außerdem enthält aber der Urotropinharn auch freien bzw. ganz locker gebundenen Formaldehyd.

Nach interner Verabreichung einer anderen, ebenfalls formaldehydhaltigen Verbindung, der Methylenzitronensäure, enthält der Harn nur sehr wenig bzw. gar keinen freien Formaldehyd. Das methylenzitronensaure Natrium (Citarin), das als Mittel gegen Gicht empfohlen wurde, wird nach Nicolaier[3]) zum größten Teil im tierischen Organismus oxydiert.

1) Vgl. Spaeth, Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns 1912, S. 675.

2) A. Nicolaier, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1899.

3) Nicolaier, Archiv f. klin. Med. Bd. 81, 1904.

Th. Brugsch[1]) konnte ebenfalls, selbst nach Eingabe großer Dosen (10 g) des methylenzitronensauren Natriums, keinen freien Formaldehyd im Harne nachweisen. Er schließt sich der Meinung Nicolaiers an, daß der größte Teil der eingeführten Methylenzitronensäure im Organismus oxydiert wird. Nach Impens dagegen wird bei Eingabe des Citarins per os nur die Zitronensäure größtenteils oxydiert, während der Formaldehyd nur partiell oxydiert wird und ein Teil in Form mehr oder weniger locker gebundenen Formaldehyds in den Harn übergeht.

Eine Verbindung von Formaldehyd mit Milchzucker scheint im Organismus ebenfalls leicht und vollständig oxydiert zu werden. Th. Brugsch[2]) berichtet, daß nach Darreichung dieser formaldehydhaltigen Verbindung (0,12 Formaldehyd pro die) selbst nach tagelangem Gebrauch kein Formalin im Harne nachgewiesen war.

Die nachfolgenden Untersuchungen über das Verhalten des Neosalvarsans im Organismus ergaben, daß man nach intravenöser Applikation dieser Substanz Formaldehyd im Harne mit Sicherheit nachweisen kann. Diese Tatsache ist um so auffallender, als man mit einer Injektion selbst von 1 g Neosalvarsan nur etwa 0,07 g Formaldehyd in den Organismus einführt. Die gewöhnlichen Formaldehydmengen, die mit dem Neosalvarsan dem Körper einverleibt werden, bewegen sich aber in den meisten Fällen zwischen 0,03 und 0,05 g. Zum Nachweise selbst dieser kleinen Mengen von Formaldehyd besitzen wir eine ganze Reihe Farbenreaktionen, von denen einige höchst empfindlich sind. Wohl am meisten wird die sogenannte Jorissenische Probe gebraucht, die darin besteht, daß man die auf Formaldehyd zu prüfende Flüssigkeit mit etwa 2 ccm einer 0,1%igen wässerigen Phloroglucinlösung und dann mit 5—10 Tropfen Kali- oder Natronlauge versetzt — bei Gegenwart von Formaldehyd tritt eine Rotfärbung auf. Der Nachweis nach Lebbin ist sehr ähnlich, nur nimmt man statt Phloroglucin Resorcin.

Nach Baeyer nimmt man zum Nachweis des Formaldehyds nicht Phloroglucin und Natronlauge, sondern Phloroglucin und konzentrierte Salzsäure. Nach Arnold und Mentzel wird der Formaldehyd mit Phenylhydrazin, Eisenchlorid und Schwefelsäure, oder mit Phenylhydrazin, Nitroprussidnatrium und Natronlauge oder mit Phenylhydrazin, Ferricyankalium und Natronlauge leicht nachgewiesen.

---

1) Th. Brugsch, Therapie der Gegenwart 1905, S. 532; vgl. auch Rheinboldt, Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 587.

2) Derselbe, Therapie der Gegenwart 1905, S. 535.

Auch andere Modifikationen dieser Methode sind vorgeschlagen worden. In neuerer Zeit benutzte z. B. Schryver[1]) bei seinem Studium über die photochemische Bildung von Formaldehyd in grünen Pflanzen eine Methode zum Nachweise von Formaldehyd, die sich auch bei meinen Versuchen an formaldehydhaltigen Verbindungen und formaldehydhaltigen Urinen als sehr zweckmäßig und empfindlich erwiesen hat. Im Urin wird diese Reaktion nach Injektion von Neosalvarsan wie folgt ausgeführt:

10—15 ccm des spätestens 3—4 Stunden, am besten $^1/_2$—1 Stunde nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion gelassenen Urins werden mit 2 ccm einer 1%igen frisch bereiteten und filtrierten Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin erwärmt, die Mischung abgekühlt und mit 1 ccm einer 5%igen frischen Lösung von Ferricyankalium versetzt. Gibt man zu dem gewöhnlich etwas trüb gewordenen Gemisch etwa 5 ccm konzentrierte Salzsäure, so tritt bei Anwesenheit von Formaldehyd eine sehr schöne fuchsinähnliche Färbung auf.

Hat man etwas Übung bei der Ausführung dieser Reaktion gewonnen, so kann man die etwas umständliche jedesmalige Frischbereitung der Lösungen umgehen, indem man den sauer reagierenden Neosalvarsanurin mit einigen Körnchen salzsaurem Phenylhydrazin erwärmt, abkühlt, mit wenig gepulvertem Ferricyankalium versetzt und konzentrierte Salzsäure zugibt. Auch bei dieser Ausführung ist die Reaktion sehr empfindlich. Formaldehydfreie Urine geben diese Farbenreaktionen nicht.

Der zu untersuchende Urin soll sauer reagieren, alkalische Urine können vor der Ausführung der Reaktion ganz schwach angesäuert werden.

Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd läßt sich noch verfeinern, wenn man nach Zusatz aller Reagenzien und Auftreten der Rotfärbung das Gemisch mit Wasser verdünnt (etwa 1 : 1) und mit Äther ausschüttelt. Der gebildete Farbstoff geht leicht in den Äther über und die ätherische Schicht erscheint gelb. Wird der Äther abgehebert und wieder mit konzentrierter Salzsäure versetzt, so färbt er sich rot.

Auf diese Weise kann man oft Formaldehyd auch in den Fällen nachweisen, wo auf Zusatz von salzsaurem Phenylhydrazin, Ferricyankalium und konzentrierter Salzsäure nur eine ganz schwache Rotfärbung auftritt.

Es empfiehlt sich, die Neosalvarsanurine möglichst bald nach der

---

1) Schryver, Chem. Zentralblatt Nr. 15; Pharmazeut. Zeitung 1910, Nr. 39, S. 397.

Entleerung auf Formaldehyd zu untersuchen, da bei längerem Stehen der Harne die Formaldehydreaktion öfters abgeschwächt wird.

Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd findet man auch nach intravenöser Neosalvarsaninjektion.

Versuch 1.

Kaninchen, 2000 g, erhält 0,1 Neosalvarsan in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös. Eine Stunde nach der Injektion wurden dem Kaninchen mit dem Katheter 15 ccm Urin entnommen — die Formaldehydreaktion war sehr stark positiv. — Während der zweiten Stunde nach der Injektion konnten nach derselben Methode 21 ccm Urin gewonnen werden — die Formaldehydreaktion war schwach positiv.

Versuch 2.

Kaninchen, 1800 g, erhält 0,1 Neosalvarsan in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös. 1 Stunde nach der Injektion: Harnmenge 4 ccm. Formaldehydreaktion stark positiv. $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion: Harnmenge 9 ccm. Formaldehydreaktion negativ.

Der Formaldehydnachweis mit Hilfe dieser oder anderer Farbenreaktionen sagt aber sehr wenig darüber, in welcher Form der Formaldehyd im Harn erscheint, ob er fest oder locker gebunden ist. Gerade diese Frage aber spielt eine Rolle bei der Beurteilung des physiologischen Verhaltens einer Formaldehydverbindung. Für den Nachweis des freien bzw. ganz locker gebundenen Formaldehyds gibt es eine sichere Methode — nämlich die konservierende Wirkung des Formaldehyds. Die entwicklungshemmende Wirkung des Formalins ist ja sehr groß. Selbst geringe Mengen können das Wachstum von Mikroorganismen verhindern. Urine, die freien bzw. locker gebundenen Formaldehyd enthalten, gehen daher nicht so leicht in ammoniakalische Harngärung über, bei etwas größerem Formaldehydgehalt überhaupt nicht[1]). Um diese Frage zu klären, habe ich Neosalvarsanurine, die mir in dankenswerter Weise von der dermatologischen Klinik in Bern (Direktor: Prof. Dr. J. Jadassohn) zur Verfügung gestellt wurden, bei gewöhnlicher Temperatur sowohl wie auch bei 37° eine längere Zeit aufbewahrt, um den Eintritt der ammoniakalischen Gärung genau verfolgen zu können. Einige dieser Urine wurden ohne weitere Maßnahmen stehen gelassen, andere durch Zusatz von 2—3 Tropfen eines ammoniakalischen Urines mit den Mikroorganismen der ammoniakalischen Harngärung infiziert.

Die erhaltenen Resultate (nebst mehrerer Kontrollen) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

1) Vgl. Nicolaier, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1899.

Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urines bei 37°		Verhalten des Urines bei gewöhnlicher Temp.	
						infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	nicht infiziert		
Nr. 1 Pat. S.	0,6	1 1/2	schwach positiv	positiv	sauer		Nach 2 Tagen keine Trübung; Reaktion sauer		Kontrolle: normaler Urin ergibt nach 2 Tagen bei 37° eine alkalische Reaktion und einen intensiv ammoniakalischen Geruch
12. V. 12		3 1/2	negativ	positiv	sauer		Nach 2 Tagen keine Trübung; Reaktion sauer		Kontrolle mit normalem Harn: trüb, alkalisch, ammoniakalischer Geruch
Nr. 2 Pat. M.	0,5	2	positiv	—	sauer		Dauernd normal, sauer, erst nach 25 Tagen trüb, alkalisch		
13. V. 12		4	positiv	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb, ammoniakalisch	Nach 7 Tagen alkalisch - ammoniakalisch		
		7	?	—	sauer				
Nr. 3 Pat. W.	0,5	1	stark positiv	—	sauer	Dauernd normal, erst nach 4 Wochen ammoniakalisch		Nach 7 Tagen noch klar, sauer	Kontrolle: normaler Harn, infiziert mit der gleichen Menge Bakterien der ammoniakalischen Gärung: nach 15 Stunden trüb, ammoniakalisch
15. V. 12		5	schwach positiv	—	sauer	Dauernd normal			

Nr. 4 Pat. L.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Dauernd normal	Dauernd normal		
Nr. 5 Pat. K.	0,5	1	positiv	—	sauer	Dauernd sauer und klar, erst nach 25 Tagen ammoniakalisch-alkalisch		Nach 7 Tagen klar, sauer	Kontrolle wie im Versuch 3: nach 15 Stunden ammoniakalisch-alkalisch
		5	?	schwach positiv	sauer	Dauernd normal			
Nr. 6 Pat. M.	0,5	1	stark positiv	positiv	sauer	Nach 3 Tagen sauer, klar			3 Kontrollurine wie im Versuch 3 erscheinen nach 12 Stunden getrübt und von alkalischer Reaktion
		5	positiv	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb, aber sauer			
		24	negativ				Nach 12 Stunden trüb		
Nr. 7 Pat. W.	0,5	1	positiv	positiv	sauer		Dauernd sauer, erst nach 3 Wochen ammoniakalisch-alkalisch		Kontrolle: normaler Harn, wird bei 37° gestellt — nach 12 Stunden trüb, alkalisch
		4	negativ	positiv	sauer		Nach 18 Stunden trüb, alkalisch		
		24	negativ	—	sauer		Nach 12 Stunden trüb, alkalisch		Kontrolle nach 12 Stunden trüb, alkalisch
Nr. 8 Pat. H.	0,5	1	positiv	positiv	sauer		Dauernd klar und sauer		2 Kontrollen mit normalem Harn erscheinen nach 12 Stunden trüb und alkalisch
		4	schwach positiv	—	sauer				
		24	negativ	—	—		Nach 3 Tagen trüb, alkalisch		

Fortsetzung der Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urines bei 37°, infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	Verhalten des Urines bei 37°, nicht infiziert	Verhalten des Urines bei gewöhnlicher Temp.	
Nr. 9 Pat. H.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Nach 5 Tagen ist der Urin ammoniakalisch-alkalisch			Ein Kontrollurin wie im Versuch 3 ist schon nach 12 Stunden alkalisch und hat ammoniakalischen Geruch
		4	negativ	—					
		24	negativ	—					
Nr. 10 Pat. B.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Erst nach 8 Tagen ammoniakalisch			Kontrollurin nach 15 Stunden ammoniakalisch
		4	negativ	—	sauer	Nach 12 Stunden trüb, alkalisch			
		24	negativ	—		Nach 24 Stunden ammoniakalisch			
Nr. 11 Pat. J.	0,5	1	positiv	—	alkalisch	Nach 3 Tagen wird der Urin trüb und ammoniakalisch			
		$2^1/_2$	negativ	—	alkalisch				
		5	negativ	—	alkalisch				

Nr. 12 Pat. Schn.	0,5	1	stark positiv	positiv	sauer	Dauernd normal			Kontrolle wie im Versuch 3: nach 12 Stunden ammoniakalische Gärung
		24	negativ	—	sauer	Nach 12 Stunden Trübung, ammoniakalische Gärung			
Nr. 13 Pat. B.	0,5	$1/2$	stark positiv	stark positiv	sauer	Dauernd normal			
Nr. 14 Pat. L.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Nach 4 Tagen bleibt der Urin noch klar und sauer			
Nr. 15 Pat. Ph.	0,8	$1/2$	positiv	positiv	sauer			Erst nach 14 Tagen geht der Urin in die ammoniakalische Gärung über	
		1	positiv	positiv	sauer				
Nr. 16 Pat. M.	0,7	$3/4$	positiv	—	sauer		Dauernd normal		
		2	negativ	—	sauer				
Nr. 17 Pat. Th.	0,6	1	stark positiv	—	sauer		Nach 13 Tagen trüb, alkalisch		
		2	?	—	sauer		Nach 10 Tagen trüb, alkalisch		
Nr. 18 Pat. H.	0,6	$1^1/_2$	positiv	positiv	sauer			Nach 9 Tagen ist der Urin noch sauer und klar	

Fortsetzung der Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urins bei 37° infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	Verhalten des Urins bei 37° nicht infiziert	Verhalten des Urins bei gewöhnlicher Temp.	
Nr. 19 Pat. M.	0,4	$^1/_2$	schwach positiv	—	sauer	Nach 5 Tagen noch klar, sauer			
		1	positiv	—	sauer	Nach 5 Tagen noch klar, sauer			
		3	negativ	—	sauer	Nach 15 Stunden trüb, ammoniakalisch			
		16	negativ	—	sauer	Nach 15 Stunden ammoniakalisch			
Nr. 20 Pat. L.	0,4	$^1/_2$	positiv	—	sauer				
		3	schwach positiv	—	sauer				
		$3^1/_2$	negativ	—	sauer				
Nr. 21 Pat. N.	0,9	$^1/_2$	stark positiv	stark positiv	sauer				
		$1^3/_4$	schwach positiv	positiv	sauer				
		$2^3/_4$	negativ	schwach positiv	sauer				
		15	negativ	negativ	—				

Nr. 22 Pat. M.	0,6	1	negativ	—	sauer				
		5	positiv	—	sauer	Dauernd normal		Nach 7 Tagen noch klar und von saurer Reaktion	
Nr. 23 Pat. Schn.	0,6	1	stark positiv	—	sauer	Nach 4 Tagen ist der Urin steril		Nach 8 Tagen klar, sauer	Kontrolle wie im Versuch 3: nach 15 Stunden ammoniakalisch-alkalisch
		5	negativ	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb			
Nr. 24 Pat. S.	0,6	$1/2$	stark positiv	schwach positiv	sauer				
		$1^1/_4$	positiv	schwach positiv	sauer				
		3	positiv	negativ	sauer				
		15	negativ	negativ	sauer				
Nr. 25 Pat. J.	0,7	$1/4$	stark positiv	stark positiv	alkalisch				
		2	negativ	—	alkalisch				
Nr. 26 Pat. Schn.	0,6	$1/4$	stark positiv	positiv	sauer	Nach 7 Tagen noch sauer und klar			
		2	schwach positiv	positiv	sauer		Nach 4 Tagen noch sauer		

Diese Versuche, denen ich noch etwa 15 andere zur Seite stellen kann, ergeben, daß sich freier Formaldehyd schon $^1/_4$ Stunde nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion im Urine mit Sicherheit nachweisen läßt. Die Formaldehydreaktion ist nur während einiger Stunden im Urine positiv und verschwindet dann allmählich[1]). Die Tabelle zeigt außerdem, daß in den Urinproben, in welchen die Farbenreaktion auf Formaldehyd positiv war, auch der Eintritt der ammoniakalischen Gärung bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 37° oft stark verzögert war. Diese formaldehydhaltigen Urine blieben dabei dauernd klar und von saurer Reaktion, selbst wenn sie mit ammoniakalischem Harn geimpft waren, während normale Urine ziemlich schnell das bekannte Bild der Harngärung zeigten.

Um zu zeigen, ob das sterile Verhalten der geprüften Neosalvarsanurine nicht auf die Anwesenheit von Formaldehyd, sondern auf deren Gehalt an Arsen (bzw. Salvarsan) zurückzuführen ist, habe ich einige orientierende Versuche ausgeführt, und zwar in folgender Weise: Einige Patienten bekamen intravenöse Salvarsaninjektionen. Während der ersten Stunden nach der Injektion wurde der Urin dieser Patienten gesammelt und dann sowohl bei gewöhnlicher Temperatur sowie bei 37° aufbewahrt. Alle Urine wurden dabei nach etwa 2—3 Tagen trübe, alkalisch und ammoniakalisch gärend. Der Arsengehalt dieser Urine kann also den Eintritt der ammoniakalischen Gärung nicht verhindern. Es ist demnach anzunehmen, daß während der ersten Stunden nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion der Urin freien oder ganz locker gebundenen Formaldehyd enthält.

B. Salvarsan.

In Tabelle 1 ist auch das Verhalten der geprüften Neosalvarsanurine beim Diazotieren angegeben. Das Salvarsan besitzt zwei Amidogruppen, die sich bekanntlich diazotieren lassen. Diese Diazoreaktion gibt auch der Harn sowie das Blut in den ersten 5—7 Stunden nach der intravenösen Salvarsaninjektion, was ich schon im Jahre 1911 beschrieben habe[2]). Die Diazoreaktion wird so ausgeführt, daß man den zu prüfenden Urin mit Salzsäure und Natriumnitrit versetzt und dann tropfenweise zu einer alkalischen Resorcinlösung hinzufügt. Bei

1) Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd gibt auch der Harn nach Einnahme anderer, ähnlich dem Neosalvarsan gebauter, formaldehydhaltiger Verbindungen (z. B. Melubrin).

2) Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19, 33, 1912, Nr. 2, Abhandlungen über Salvarsan Bd. 2, S. 43.

positivem Ausfall dieser Reaktion färbt sich die alkalische Resorcinlösung rot, während sonst nur eine Gelbfärbung auftritt[1]). Da das Neosalvarsan ebenfalls eine freie Amidogruppe besitzt, so war ja vorauszusehen, daß der Harn auch nach intravenöser Neosalvarsaninjektion die Diazoreaktion zeigen werde. Was mich aber speziell interessierte, waren die Fragen:

1. ob irgendwelche Beziehung zwischen der Formaldehydausscheidung und der Diazotierungsreaktion im Harn nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen besteht und

2. ob sich der Verlauf der Diazotierungsreaktion im Harn nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen von dem Verlaufe derselben Reaktion nach Salvarsaninjektionen unterscheidet.

Was die erste Frage betrifft, so konnte irgendwelcher Zusammenhang zwischen der Formaldehyd- und der Diazoreaktion im Harne nicht gefunden werden. Wie auch Tabelle 1 zeigt, gibt es Fälle, in welchen während der ersten Stunden nach der Neosalvarsaninjektion die Formaldehydreaktion im Harne positiv ist, während die Diazoreaktion gleichzeitig negativ ist und umgekehrt. Für beide Reaktionen ist vielleicht typisch, daß sie nur während der ersten Stunden nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion positiv bleiben, aber auch hier kann von einem direkten Zusammenhange nicht gesprochen werden.

Die Diazoreaktion tritt im Harn fast unmittelbar nach der intravenösen Einverleibung des Salvarsans auf, und bleibt dann in der Regel 5—6 Stunden nach der Injektion positiv. Ungefähr das gleiche Bild haben wir auch nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion: man findet die Diazoreaktion im Harn schon 10—15—30 Minuten nach der Injektion positiv (vgl. Versuche Nr. 25, 26, 20, 24). Der positive Ausfall dieser Reaktion klingt dann gewöhnlich allmählich ab und verschwindet fast vollkommen nach etwa 5—6 Stunden. Nur in selteneren Fällen kann die Diazoreaktion etwa 10—15 Stunden nach der Salvarsan- oder Neosalvarsaninjektion gefunden werden. Frenkel-Heiden und E. Navassart[2]) geben an, daß nach Einverleibung etwas größerer Mengen von Salvarsan (z. B. 0,6 g) die Diazoreaktion im Harn etwa 2—4 Tage lang positiv bleibt.

Nach J. Escaleon[3]) variiert die Dauer der Salvarsanausscheidung

1) Näheres über die Ausführung dieser Reaktion siehe bei Spaeth, Chemische und mikroskopische Untersuchungen des Harns 1912, S. 693.

2) Berliner klin. Wochenschr. Nr. 30, 1911; Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913.

3) Lyon médical, Nr. 36, 1912; Ref. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 43, 1912, S. 2046.

von 40—59 Stunden. Dabei kann man zwei Maxima bezüglich der Salvarsanausscheidung beobachten: das erste liegt 4—5 Stunden, das zweite 20—28 Stunden nach der Injektion.

Um nun die Angaben dieser Autoren zu kontrollieren, habe ich einige weitere Versuche über die Dauer der Diazoreaktion im Harne nach intravenöser Salvarsaninjektion angestellt und fasse die gefundenen Resultate in folgender Tabelle kurz zusammen.

Tabelle 2.

	Intravenös injizierte Salvarsanmenge	Diazoreaktion nach													
		10 Min.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.	9 Std.	10 Std.	13 Std.	15 Std.	17 Std.	24 Std.
Pat. Br.	0,5	++	++	+++	++	+	+	—	—	—	—				—
Pat. M.	0,2	+++		++	++	+	—	—	—	—	—				—
Pat. H.	0,5	+++		++	++	++	—	—							
Pat. K.	0.5	++		++	++	+	—	—	—						
Pat. M.	0,5	++	++	+++	++	++			—				—	—	—
Pat. M.	0.5	+++	++	++	+	—	—			—					
Pat. M.	0,3		++		+					—	—	—	—	—	—
Pat. N.	0,6	+	+	++			+			—		—			—
Pat. P.	0,4		+			+					—	—	—	—	—
Pat. Sc.	0,3		+	++			+				—	—	—	—	—
Pat. W.	0,3			+		+	+			—	—	—	—	—	—

Erläuterung: + = positiv.
++ = stark positiv.
+++ = sehr stark positiv.

Diese Tabelle zeigt, daß man nach intravenöser Salvarsaninjektion die Diazoreaktion im Harne nur während der ersten 5 Stunden deutlich positiv findet, während sie in den folgenden Stunden meistens negativ ausfällt.

Ein ganz anderes Bild bekommt man beim Verfolgen der Diazoreaktion im Harn nach intramuskulärer Verabreichung des Salvarsans. Die Diazoreaktion bleibt dann in den ersten 24 Stunden gewöhnlich ganz negativ. Leider sind die Fälle, die ich kontrollieren konnte, nicht sehr zahlreich, weil die intramuskuläre Applikation des Salvarsans auf der hiesigen dermatologischen Klinik fast gar nicht geübt wird. Daß aber die Salvarsanausscheidung nach intramuskulärer Injektion ganz anders als nach intravenöser Injektion verläuft, sieht man aus folgenden Versuchen:

Versuch 1.

Patient M. 0,4 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 20 Minuten nach der Injektion negativ; 1 Stunde, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 22, 23 und 24 Stunden nach der Injektion negativ.

Versuch 2.

Patient H. 0,6 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 10 Minuten nach der Injektion negativ; 3, 4, 5, 6, 7, $10^1/_2$, 20, 24 Stunden nach der Injektion negativ.

Versuch 3.

Patient D. 0,6 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 3, 4, 5, 6, 7 Stunden, nach der Injektion negativ.

Mit diesem Verhalten der Diazoreaktion im Harn, die uns eine Vorstellung über die Resorption des Salvarsans geben kann, stehen auch die Befunde von Martius, Scholtz und Salzberger sowie Löhe über die intramuskuläre Salvarsaninjektion in sehr gutem Einklang.

Scholtz und Salzberger[1]) konnten z. B. nach intramuskulärer Injektion des Salvarsans (nach Alt, Blaschko, Scholtz, Wechselmann, Kromayer) nicht nur in den ersten 24 Stunden, sondern sogar 14—28 Tage nach der Injektion noch sehr große Massen von Salvarsan an der Injektionsstelle nachweisen. Sie kommen dabei zum Schluß, daß nach intramuskulärer Salvarsaninjektion »nicht nur innerhalb der ersten Tage, sondern sogar innerhalb der ersten Wochen nach der Injektion nur eine ganz unvollständige und unzuverlässige Resorption der eingespritzten Salvarsanmenge zustande kommt«.

Auch Martius[2]) kam auf Grund seiner histologischen Untersuchungen am Menschen zum gleichen Resultat. Die Untersuchungen von Löhe[3]) sprechen ebenfalls dafür, daß das Salvarsan bei intramuskulärer Injektion ganz langsam resorbiert wird. Mit Hilfe des Paradimethylamidobenzaldehyds konnte Löhe das unveränderte Salvarsan auch lange nach der intramuskulären Injektion an der Injektionsstelle nachweisen. Dabei soll aber nach Ullmann[4]) das Neosalvarsan etwas früher als das Altsalvarsan aus den Injektionsstellen verschwinden.

---

1) Scholtz und Salzberger, Arch. f. Dermat. u. Syphilis Bd. 107, S. 161.
2) Martius, Münch. med. Wochenschr. 1910.
3) Löhe, Virchows Archiv 1912, Bd. 207, S. 429.
4) Ullmann, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 23, 1913.

Auf die Unterschiede in den Ausscheidungsverhältnissen bei der intravenösen und intramuskulären Injektion hat Bürgi[1]) schon im Jahre 1906 hingewiesen. Bei den Untersuchungen über die Größe und den Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren kommt Bürgi zum Schluß, daß z. B. bei intramuskulären Sublimatinjektionen die Quecksilberausscheidung im Urin anfangs nur minimal ist und allmählich und gleichmäßig während der Behandlung zunimmt, daß aber bei intravenösen Sublimatinjektionen der Quecksilbergehalt des Urins sogleich stark in die Höhe geht und dann nur noch wenig zunimmt (vgl. hierzu auch die Kurven der Quecksilberausscheidung). Wenn nach Bürgi einer jeden Methode der Quecksilberdarreichung ein bestimmter, wohl charakteristischer Ausscheidungstypus durch den Urin entspricht, so kann das gleiche auch von den Arsenpräparaten, speziell vom Salvarsan, gesagt werden. In der Tat haben die Bestimmungen über die Ausscheidungsverhältnisse beim Salvarsan Resultate ergeben, die im allgemeinen mit den Untersuchungen Bürgis beim Hg in guter Übereinstimmung stehen[2]).

Zusammenfassung.

1. Während der ersten Stunden nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen läßt sich im Harn mit Hilfe der Phenylhydrazin-Ferricyankalium-Salzsäurereaktion Formaldehyd nachweisen. Das sterile Verhalten dieser Neosalvarsanurine spricht dafür, daß der Formaldehyd dabei frei oder locker gebunden auftritt.

2. Während der ersten Stunden nach intravenösen Neosalvarsan- oder Salvarsaninjektionen ergibt der Harn beim Diazotieren eine positive Reaktion.

3. Nach intramuskulären Salvarsaninjektionen konnte während der ersten 24 Stunden keine Diazoreaktion im Harne gefunden werden.

---

1) Bürgi, Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1906.

2) Vgl. z. B. K. Ullmann, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 4, 1912; Wien. med. Wochenschr. Nr. 13 ff., 1911.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Adrenalin (Suprarenin) als physiologisches Gegengift für Morphin.

(Zugleich ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Adrenalins.)

Von

Dr. **A. Guber.**

Als ich im Jahre 1911 im pharmakologischen Institut von Herrn Professor Lichatschow zu Petersburg tätig war, kam ich, angeregt durch eine Arbeit, die zu gleicher Zeit in diesem Institut Fräulein Dr. Schaternikowa machte, und die leider noch nicht veröffentlicht worden ist, auf den Gedanken, daß Adrenalin ein physiologisches Gegengift für Morphin und auch für andere Narkotika und also imstande sei, durch seinen tonisierenden Einfluß deren depressiven aufzuheben.

Da bekanntlich die Salze der Alkaloide teils durch das Alkali des Blutes, der Lymphe usw., teils durch einfache Dissoziation im Organismus fast vollständig zerlegt werden, so daß es also tatsächlich nur auf die Wirkung der freien Basen[1]) dieser Salze ankommt, so legte ich mir die Frage vor, ob vielleicht durch solche Basen die Adrenalinwirkung aufgehoben werden könnte, und ob vielleicht darauf die narkotische Wirkung des Morphins beruhen möchte, was ja bei der ausgesprochenen Alkaliempfindlichkeit des Adrenalins von vornherein nicht unmöglich erschien.

Als dann die ersten orientierenden Versuche meine Annahme

---

1) Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901; Gros, Über die Narkotika und Lokalanästhetika. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 62, 63, 67.

von einer antagonistischen bzw. entgiftenden Wirkung des Adrenalins gegenüber Morphin zu bestätigen schienen, habe ich die Frage eingehend experimentell studiert, wobei mich Herr Professor Cloetta freundlich unterstützte.

Als Indikator für die Intensität der Wirkung des Morphins wurde die Herabsetzung der Atmungsfrequenz genommen. Es wurden ausschließlich Kaninchen benützt, und zwar in der Weise, daß die Tiere jeweils zunächst eine Morphininjektion mit nachfolgender Adrenalinbehandlung erfuhren. Einige Tage später wurden die Tiere mit Morphin allein behandelt.

Diese Reihenfolge haben wir deswegen gewählt, um einer allfälligen Morphingewöhnung bzw. der durch dieselbe bedingten Täuschung bei umgekehrter Aufeinanderfolge vorzubeugen.

Durch Gegeneinanderstellung der Erholungszeiten des Kaninchens des ersten und zweiten Versuchstages konnten wir beurteilen, ob und inwiefern die Erscheinungen der Morphinwirkung durch gleichzeitige Adrenalinapplikation sich beeinflussen lassen.

Es wurde also zunächst bei den Tieren am Beginn des Experimentes (gegen 9—10 Uhr morgens) die normale Zahl ihrer Atemzüge pro Minute registriert. Darauf folgten die Morphin- und Adrenalininjektionen oder die Morphininjektionen allein, worauf dann in bestimmten Zeitintervallen im Verlaufe des ganzen Tages bis etwa 6 Uhr abends die Atmung der Tiere kontrolliert wurde. Um beim Zählen der Atemzüge nicht durch plötzliche Körperbewegungen der Versuchstiere gestört zu werden, würden sie in passende kleine Kästchen gesetzt.

Damit wurde auch der Abkühlung der narkotisierten Tiere entgegengewirkt.

Die Adrenalinlösungen wurden aus Suprareninum syntheticum Höchst hergestellt. Für die intravenösen Injektionen wurden gewöhnlich 4 mg Suprarenin unter Zusatz von 2 ccm $^1/_{10}$ N-Salzsäure in 38 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, so daß jeder Kubikzentimeter 0,1 mg Suprerenin enthielt.

Für die intramuskulären Injektionen wurden stärkere Lösungen hergestellt. Es wurden z. B. 4 mg Suprarenin in 10 ccm der gleichen Salzsäure-Kochsalzlösung aufgelöst.

Die häufig erneuerten Lösungen wurden vor Wärme und Licht geschützt aufbewahrt.

Mit ganz wenigen Ausnahmen, welche, wie sich später zeigte, auf verändertes Adrenalin zurückzuführen waren, verliefen alle übrigen Versuche im großen und ganzen in typischer Weise. Ich führe daher auch nur einige Versuchsprotokolle in Tabellenform an.

Tabelle 1.

Kaninchen »A« (3750 g).

Versuch 1 (24. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,10		160
10,20	0,03 g Morphin intravenös	
10,40		23
10,47	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,50		160
10,53		130
10,55		80
10,57	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,2		140
11,5		80
11,7	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,10		125
11,12		88
11,15		56
11,17	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,20		90
11,22		56
11,25		45
11,27	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,30		80
11,32		57
11,35		43
11,37	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,40		65
11,43		52
11,45		48
11,50	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11.53		66
11,55		50
11,58		48
12,30		65
1		88
1,30		92
2		100
2,30		102
3		112
3,30		120
4		118
4,30		132
5		140
5,30		152
6		163
6,20		165

Versuch 2 (28. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,10		163
10,15	0,03 g Morphin intravenös	
10,30		39
11		35
12		40
12,30		45
2		55
2,30		60
3		51
3,30		53
4		62
4,30		80
5		78
5,30		85
6		82

Tabelle 2.

Kaninchen »B« (2300 g).

Versuch 1 (10. II. 13).

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,45		130
9,50	0,03 g Morphin intravenös	
10		12
10,15	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,17		60
10,20		80
10,25		34
10,27	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,30		60
10,33		75
10,40		42
10,43	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,45		57
10,50		40
10,54	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11		50
11,5		45
11,12	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,17		60
11,25		40
11,40		32
11,42	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,45		76
11,55		46
12		40
12,35	0,1 mg Adrenalin intravenös	
12,40		75
12,50		30
1		32
1,10		80
1,20		108
1,30		120
1,40		80
1,50		86
2		90
2,10		92
2,20		130
2,25		135
2,40		88
2,50		96
3		95
3,10		100
3,20		120
3,30		123
3,40		120
4		100
4,10		105
4,20		130
4,40		140
4,50		142
5		130
5,10		132
5,20		140
5,30		150
5,40		157
5,50		143
6		140

Versuch 2 (14. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,50		135
9,55	0,03 g Morphin intravenös	
10,10		15
11,10		11
12,10		15
1,10		21
2,10		24
3,10		23
4,10		35
5,10		47
6,10		63

Tabelle 3.

Kaninchen »A« (3750 g).

Versuch 1 (3. III. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,20		170
9,25	0,06 g Morphin intravenös	
9,45		18
9,50	5 mg Adrenalin intramuskulär	
10		20
10,15		28
10,30		21
10,45		20
11		25
11,15		28
11,30		26
11,45		28
12		33
12,15		56
12,30		55
12,45		62
1		60
1,15		65
1,30		63
1,45		103
2		94
2,15		100
2,30		148
2,45		160
3		170
3,15		190
3,30		160
3,45		163
4		150
4,15		120
4,30		110
4,45		122
5		120
5,15		125
5,30		160
5,45		165
6		163

Versuch 2 (7. III. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,55		165
10	0,06 g Morphin intravenös	
10,5		30
10,30		17
11		16
11,30		17
12		21
2		25
2,30		23
3		28
3,30		34
4		61
4,30		45
5		42
6		40

Tabelle 4.

Kaninchen »B« (2300 g).

Versuch 1 (20. II. 1913)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10		150
10,5	0,03 g Morphin intravenös	
10,10		24
10,20	2,5 mg Adrenalin intramuskulär	
10,35		40
11		65
11,15		64
11,30		68
12		70
12,15		73
12,30		90
12,45		93
1		90
1,15		91
1,30		100
1,45		95
2		102
2,15		100
2,30		68
2,45		80
3		88
3,15		130
3,30		120
3,45		142
4		160
4,15		80
4,30		86
4,45		72
5		88
5,10		102
5,20		100
5,30		110
5,40		107
5,50		120
6		134

Versuch 2 (25. II. 1913)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,20		155
10,23	0,03 g Morphin intravenös	
10,30		36
11		28
11,30		27
12		28
12,30		32
1		20
2		25
3		22
4		23
5		36
6		52

II.

Aus den angeführten Versuchsbeispielen ist zu ersehen, daß ihr Ausfall der Vermutung, welche ich von der antagonistischen Wirkung des Adrenalins hatte, ziemlich entsprach.

Während Kaninchen »A« (Tabelle 1) am ersten Versuchstage (am 24. II.) nach den intravenösen Injektionen von 0,03 g Morphin und 0,7 mg Adrenalin gegen 2 Uhr schon 100 und gegen 6 Uhr 163 Atemzüge pro Minute machte (normale Zahl war 160), erreichte es am zweiten Versuchstage am (28. II.), als es um 10,15 Uhr, also fast zur gleichen Zeit wie am ersten Versuchstage, 0,03 g Morphin allein bekam, gegen 2 Uhr erst 55 und gegen 6 Uhr 82 Atemzüge pro Minute.

Kaninchen »B« (Tabelle 2) zeigt fast das gleiche Verhalten. Als es am ersten Versuchstage (am 10. II.) ebenfalls 0,03 g Morphin und 0,7 mg Adrenalin intravenös bekam, zeigte es um 1,20 Uhr 108 und um 4,40 Uhr 140 Atemzüge pro Minute (normale Zahl war 130).

Als es dagegen am zweiten Versuchstage, fast zur gleichen Zeit, intravenös 0,03 g Morphin allein bekam, machte es um 1,10 Uhr 21 und um 5,10 Uhr erst 47 Atemzüge pro Minute. Ähnliche Resultate sind zu ersehen aus den Versuchen an den gleichen Kaninchen nach intramuskulärer Adrenalinapplikation (Tabelle 3 und 4).

Die angeführten Versuchsprotokolle ebenso wie die übrigen hier nicht angeführten ergeben somit, daß nach intravenöser und intramuskulärer Adrenalinapplikation bei Morphinvergiftung eine Beschleunigung im Atmungsrhythmus eintritt, und daß auch die übrigen Symptome der Morphinvergiftung zurückgehen. Diese Besserung des Zustandes bzw. die definitive Aufhebung der Morphinwirkung kommt aber nicht sofort nach der Adrenalinapplikation zustande, wie es zu erwarten wäre, sondern erst nach einigen Stunden. In den angeführten Fällen nach etwa vier Stunden, in anderen günstigeren schon nach drei Stunden, in einzelnen noch später.

Wie sollen wir uns diese späte, erst nach mehreren Stunden zustande kommende definitive Aufhebung der Morphinwirkung durch das Adrenalin erklären? In der ganzen Literatur über Adrenalin habe ich keine Angaben über solchen Wirkungsmechanismus gefunden.

Dagegen konstatieren fast alle Autoren übereinstimmend die Flüchtigkeit der hämodynamischen Adrenalinwirkung und ihren passageren Charakter im Tierexperiment.

Ich konnte bei meinen Versuchen diese Flüchtigkeit der Adre-

nalinwirkung auch bestätigen. Wie es aus den Tabellen zu ersehen ist, dauert der Effekt der Atmungsbeschleunigung nach jeder intravenösen Adrenalininjektion zunächst nur etwa fünf Minuten, worauf dann die Morphinsymptome zurückkehren.

Und trotzdem diese unerwartete, erst mehrere Stunden nach Aussetzen der Adrenalininjektionen zustande kommende Wirkung, zu deren Erklärung wir Hypothesen zu Hilfe nehmen müssen. Als sehr wahrscheinlich kommt mir folgende vor:

Es ist einerseits bekannt, daß Adrenalin auf die Organe genau so wirkt wie eine elektrische Reizung ihrer sympathischen Fasern. Ferner beweisen Watermann und Smit[1]), daß elektrische Reizung der Nebenniere bzw. der in diese eintretenden sympathischen Fasern ihre Funktion erhöht und die ausgeschiedene Adrenalinmenge vermehrt.

Wahrscheinlich erzielte ich bei den Versuchen durch Sympathicusreizung mit dem injizierten Adrenalin ungefähr das gleiche: die durch das Morphin beeinträchtigte Funktion der Nebenniere wurde früher hergestellt als sonst, und sie konnte daher das zerstörte Adrenalin des Blutes früher ersetzen, als es ohne die Adrenalininjektionen möglich gewesen wäre. Doch brauchte dieser Vorgang für sich längere Zeit, und daher das unerwartete Zustandekommen einer Adrenalinwirkung erst nach einigen Stunden.

In vielen Fällen machte hierbei der allgemeine Verlauf der Atmungsfrequenz nach dem Zustandekommen der definitiven Adrenalinwirkung den Eindruck, als ob die Nebenniere, nachdem sie das Reizungsstadium bzw. das Stadium von erhöhter Funktion durchgemacht hat, in ein Erschöpfungsstadium mit verminderter Sekretion übergehe, um darauf allmählich die Norm zu erlangen.

So ist z. B. aus der Tabelle 3 zu ersehen (Kaninchen »A«, Versuch Nr. 1), daß die infolge der Adrenalinwirkung um 1,45 Uhr beginnende Beschleunigung des Atmungsrhythmus um 3,15 Uhr ihr Maximum erreicht (190 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 170); darauf folgt ein Absinken der Atmungsfrequenz, die um 4,30 Uhr nur 110 Atemzüge pro Minute zählt; die Rückkehr zur Norm erfolgt erst im Verlaufe von etwa einer Stunde.

Oft war nach dem Zustandekommen der Adrenalinwirkung der Kontrast zwischen dem Anstieg der Atmungsfrequenz und ihrem darauf folgenden Abfall noch größer.

---

1) Watermann und Smit, Nebenniere und Sympathicus. Pflügers Archiv Bd. 124, S. 198.

So macht z. B. Kaninchen »B« (Tabelle 4, Versuch 1) nach dem späten Zustandekommen der Adrenalinwirkung um 4 Uhr 160 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 150. Nach 15 Minuten sinkt die Atmungsfrequenz auf 80, um im Verlaufe von etwa zwei Stunden die Norm allmählich wieder zu erlangen usw.

Was den Unterschied der Adrenalinwirkung bei intravenöser und intramuskulärer Applikation betrifft, so sei hier auf folgendes hingewiesen:

1. Ich erreichte bei der intravenösen Adrenalinapplikation den gleichen Effekt der Aufhebung der Morphinwirkung mit einer viel kleineren Totaldose wie bei der intramuskulären; zudem konnten diese relativ kleinen Adrenalindosen wie z. B. 0,4 mg der Todesgefahr wegen nicht auf einmal, sondern nur in refracta dosi in gewissen Zeitintervallen (alle 10 Minuten 0,1 mg) injiziert werden.

Dagegen war es möglich bei der intramuskulären Adrenalinapplikation auf einmal ungestraft die ganze, große Dose von z. B. 5 mg zu geben.

2. Nach jeder intravenösen Adrenalininjektion folgte ein Anstieg der Zahl der Atemzüge pro Minute, z. B. von 30 auf 120, bald darauf folgte ihr allmählicher Abfall bis auf oder über das Ausgangsniveau. Dieser Effekt dauerte im ganzen etwa drei Minuten und glich also ziemlich dem bekannten Verhalten des Blutdrucks nach denselben Dosen.

Dagegen war bei der intramuskulären Adrenalinapplikation dieser temporäre Effekt der Beschleunigung des Atmungsrhythmus sofort nach der Injektion nicht zu beobachten. Die Atmungsfrequenz blieb da im Verlaufe von einigen Stunden sehr wenig oder fast unverändert, bis dann oft ganz plötzlich und unerwartet eine Beschleunigung eintrat.

Die beobachtete Beschleunigung des Atmungsrhythmus kam sowohl bei der intravenösen wie der intramuskulären Adrenalininjektion, je nach der injizierten Adrenalindose, entweder in bescheidenem Maße zum Vorschein, also nur als Besserung der Morphinatmung, oder als vollkommene Rückkehr der Atmung zur Norm bzw. als vollkommene Aufhebung der Morphinwirkung oder endlich als abnorme Beschleunigung des normalen Atmungstypus mit allen übrigen Symptomen der Adrenalinvergiftung wie Tachykardie, Dyspnoe, Krämpfe, Exophtalmus und Mydriasis.

Inwiefern die Adrenalindosis bei der Aufhebung der Symptome der Morphinwirkung eine ausschlaggebende Rolle spielte, mögen folgende Versuchsbeispiele erläutern:

Tabelle 6.

Kaninchen »D« (2450 g).

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute	Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,55		120	12,5		60
11	0,03 g Morphin		12,8		52
	intravenös		12,9	0,1 mg Adrenalin	
11,15		28	12,12		80
11,17	0,1 mg Adrenalin		12,15		60
	intravenös		12,18		51
11,20		100	12,37	0,1 mg Adrenalin	
11,23		120		intravenös	
11,25		80	12,40		80
11,30	0,1 mg Adrenalin		12,45		56
	intravenös		12,50		45
11,33		100	12,55	0,1 mg Adrenalin	
11,35		82		intravenös	
11.38		53	12,58		90
11,40	0,1 mg Adrenalin		1,5		75
	intravenös		1,10		60
11,42		94	1,15	0,1 mg Adrenalin	
11,45		79		intravenös	
11,47		60	11,18		96
11,49	0,1 mg Adrenalin		11,25		75
	intravenös		11,30		80
11,52		84	11,40		110
11,55		70	2		120
11,59	0,1 mg Adrenalin		3		152
	intravenös		4		180
12,1		80	4,15		Exitus

empfindlicher gegen Adrenalin zu sein scheint, je frequenter sein normaler Atmungstypus ist.

Während z. B. für ein Kaninchen, das normalerweise 180 Atemzüge pro Minute machte, schon 0,5 mg Adrenalin intravenös genügten, um im Verlaufe von einigen Stunden die Wirkung von 0,03 g Morphin aufzuheben, waren für ein anderes Kaninchen, das normalerweise nur 80 Atemzüge pro Minute machte, kaum 1,8 mg Adrenalin für den gleichen Zweck genügend.

Was die oft befürchteten Gefahren der intravenösen Adrenalininjektionen anlangt, so ging bei meinen Versuchen im direkten Anschluß an eine intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin kein einziges Tier zugrunde. Allerdings möchte ich nicht behaupten, daß

das Verhalten der Tiere bei diesen Injektionen ebenso indifferent war wie bei den intramuskulären.

Manche Kaninchen neigten z. B. im Anschluß an die intravenösen Injektionen von 0,1 mg Adrenalin ihren Kopf etwas auf die Seite, und sie machten dabei den Eindruck, als ob sie Kopfschmerzen bekommen hätten und ihren Kopf nicht mehr aufrecht halten können.

Daß aber die intravenösen Adrenalininjektionen bei richtiger Dosierung als direkt lebensrettend sich erweisen können, während beim gleichen Fall eine intramuskuläre Injektion versagen würde, möge folgendes Versuchsbeispiel zeigen:

Tabelle 7.

Kaninchen »E« (1850 g).

Versuch 1 (27. XII. 12)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute	Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,15		100	12		32
10,20	0,03 g Morphin intravenös		12,10	0,2 mg Adrenalin intravenös	
10,25		0	12,15		37
10,30		0	2		55
10,33		0	3		61
10,35	0,1 mg Adrenalin intravenös		4		58
			5		60
10,37		0	6		75
10,40		14			
10,45		14	Versuch 2 (30. XII. 12)		
10,50	0,1 mg Adrenalin intravenös		10,5		100
10,55		14	10,10	0,03 g Morphin intravenös	
11	0,1 mg Adrenalin intravenös		10,15		9
11,3		16	11,15		8
11,10		15	12,15		9
11,12	0,15 mg Adrenalin intravenös		2		11
			3		14
11,17		18	4		
11,27	0,15 mg Adrenalin intravenös		5		15
			6		17
11,34		25			Am 31. XII. morgens wurde Kaninchen »E« im Stall tot gefunden
11,40	0,2 mg Adrenalin intravenös				
11,45		35			
11,55	0,2 mg Adrenalin intravenös				

Wir sehen also, daß bei Kaninchen »E« (Tabelle 7, Versuch 1), das am 27. XII. um 10,20 Uhr morgens 0,03 g Morphin bekam, Atmungsstillstand eintrat, der etwa 13 Minuten dauerte.

Mit Ausnahme des noch ganz trägen Cornealreflexes waren alle übrigen Reflexe schon erloschen, und das Tier war nahe am Exitus. Um 11,33 Uhr bekam es nach dem 13 Minuten langen Atmungsstillstand einen Krampfanfall. Um 10,35 Uhr wurde ihm 0,1 mg Adrenalin intravenös injiziert.

Um 10,37 Uhr war die Atmung noch immer 0, und erst um 10,40 Uhr, also 5 Minuten nach der Adrenalininjektion, begann das Tier ganz unerwartet zu atmen, und es machte 14 Atemzüge pro Minute.

Die intravenösen Adrenalininjektionen wurden bis 12,10 Uhr vormittags fortgesetzt, bis also das Tier im ganzen 1,3 mg Adrenalin bekommen hat. Am Ende des Versuches machte Kaninchen »E« schon 75 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 100.

Am zweiten Versuchstage (am 30. XII.) bekam Kaninchen »E« um 10,10 Uhr morgens 0,03 g Morphin allein. Der Verlauf der Intoxikation schien diesmal schon nicht mehr so akut zu sein wie am 27. XII: es trat kein Atmungsstillstand ein, sondern lediglich eine Reduktion auf 9 Atemzüge pro Minute.

Aber trotz dieser schon zustande gekommenen Morphingewöhnung blieb die Atmung des Kaninchens »E« im Verlaufe der ganzen Versuchszeit sehr langsam, und das Tier wurde am nächsten Morgen im Stall tot gefunden.

XVI.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität Lemberg.

(Direktor: Prof. Dr. L. Popielski.)

Über die giftigen Eigenschaften der Organextrakte[1]).

Von

Dr. Fr. Czubalski,

Assistent des Institutes.

Die Frage über die Giftigkeit der Organe ist eine der am meisten verlockenden in der ganzen Physiologie und Pathologie des Menschen. Mit dem Begriffe der Giftigkeit der Organe ist die Ansicht verbunden, daß unter gewissen Umständen die giftigen Körper der Organe ins Blut gelangen und Intoxikationserscheinungen hervorrufen können. Das ist also die in der Pathologie so sehr verteidigte Erscheinung der Autointoxikation des Organismus. Als nun heute die Anaphylaxie an die Tagesordnung kam, begann man die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks mit der Wirkung der Organextrakte zu identifizieren und auf diese Weise die Ursache des anaphylaktischen Shocks in den giftigen Körpern des Organismus zu suchen. In der Tat wurde in den Extrakten aus den Organen ein Körper gefunden [Popielski[2]), Modrakowski[3]),

---

1) Als meine Arbeit schon vollendet war, erschien in der Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Band XVIII, Heft 2, S. 163 die Arbeit von Dr. S. Ichikawa. Ichikawa kommt in bezug auf das Verhalten der Blutgerinnbarkeit in vivo und in vitro unter dem Einflusse der Organauszüge zu derselben Schlußfolgerung wie ich. Diese Übereinstimmung in dem Erweisen der Tatsache von zwei verschiedenen Autoren hat wichtige Bedeutung.

2) Popielski, Über die physiologische Wirkung von Extrakten. Arch. f. die ges. Physiologie Bd. 128, 1909; derselbe und Panek, Chem. Untersuch. über das Vasodilatin. Ebenda Bd. 128.

3) Modrakowski, Über die Identität des blutdr. Kör. m. d. Vasodil. Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 133, 1910.

Studzinski[1]), Czubalski[2])], das von Popielski Vasodilatin genannt wurde, welches, ins Blut eingeführt, Erscheinungen hervorruft, die mit den Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks identisch sind. Diese Erscheinungen wurden einer genauen physiologischen Analyse unterworfen, welche dieses sehr komplizierte Bild auf zwei Grunderscheinungen, und zwar: Blutdruckerniedrigung und Gerinnungsunfähigkeit des Blutes zurückführte.

In den Fällen, in welchen der Blutdruck unter dem Einfluß des Vasodilatins, in Gestalt der Organextrakte, des Pepton-Witte oder der Verdauungsprodukte anderer Eiweißkörper (Kasein, Ovalbumin) fast auf Null fällt, erfolgt der Tod in wenigen Minuten ($1^1/_2$—2 Minuten), oft bei Konvulsionserscheinungen, die durch Gehirnanämie hervorgerufen werden. Der Mechanismus der giftigen Wirkung der Organe ist in diesen Fällen ganz klar. Wir kennen wohl den todbringenden Körper, als auch alle den Tod begleitenden Erscheinungen. Aber außer diesem Mechanismus der giftigen Wirkung der Organe gibt es einen zweiten, der durch eine ganze Reihe von Autoren [Cesa Bianchi[3]), Dold, Ogata[4]) und Champy und Gley[5]), Roger[6]), Izar[7]), Aronson[8]) u. a.] beschrieben wurde.

Diese Autoren weisen deutlich darauf hin, daß in ihren Untersuchungen in den Blutgefäßen diffuse Gerinnsel auftreten, also eine der unter dem Einfluß des Vasodilatins sich entwickelnden Ungerinnbarkeit des Blutes direkt entgegengesetzte Erscheinung. Es war also nötig, zu erklären, warum dieselben Organe zwei so entgegengesetzte Wirkungserscheinungen darbieten. Vor allem lenkt die von Popielski hervorgehobene Tatsache die Aufmerksamkeit auf sich, daß das Vasodilatin aus fein zerriebenen Organen oder aus den aus Organen herausgedrückten Säften gewonnen wird. Popielski sagt,

1) Studzinski, Über die den Blutdr. herb. Wirkung der Neb. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 65, 1911.

2) Czubalski, Über d. Einf. des Darmes. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 121, 1908 und Über den Einf. von Kurare. Ebenda Bd. 133, 1910.

3) Cesa Bianchi, Pathologica, T. 3 und Arch. ital. de biologie. T. 58, F. II, 1912, S. 187.

4) H. Dold und Sagio Ogata, Weitere Studien über wäss. Org. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 13, H. 6, S. 667.

5) Chr. Champy et E. Gley, C. r. Soc. biol. T. 70, 1911.

6) Roger, Toxic. des extr. pulm. Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol. Nr. 1, 1911.

7) G. Izar, Zur Kenntnis der toxischen Wirkung normaler Org. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 16, 5—6. H., 1913.

8) Hans Aronson, Über die Giftwirkung normaler Org. und Muskelextrakte. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 6, 1913.

daß, um das Vasodilatin zu erhalten, das Organ zerquetscht, zerrieben werden soll, damit die das Vasodilatin enthaltenden Zellen zerrissen, beschädigt werden. Wenn wir aber das Organ in kleinere oder größere Stücke zerschneiden und dann mit Salzsäure übergießen, erhalten wir kein Vasodilatin. Die oben genannten Autoren verfertigten ihre Auszüge auf 0,9% NaCl in der Weise, daß sie die Organe nicht zermalmten, sondern in große Stücke zerschnitten. Die auf diese Weise gewonnene trübe, blutige Flüssigkeit, führten sie ohne vorheriges Kochen oder irgendwelche chemische Bearbeitung den Tieren (hauptsächlich den Kaninchen) ins Blut ein. Es hat sich nun gezeigt, daß solche Extrakte die Gerinnbarkeit des Blutes in außerordentlicher Weise befördern und in entsprechender Dosis eingeführt, nach 1—2 Minuten in den Blutgefäßen zahlreiche Gerinnsel und dadurch den Tod des Tieres hervorrufen. Infolge von so verschiedener Wirkung der Organextrakte, gemäß ihrer Zubereitung, war es nötig die Giftigkeit der Organe genauer Untersuchung zu unterwerfen.

Meine Untersuchungen habe ich an zehn Kaninchen und fünf Hunden durchgeführt. Die Extrakte habe ich aus den Lungen der Ochsen, Kaninchen und Hunde zubereitet. Die gewöhnliche Methode der Zubereitung des Extraktes beruhte darauf, daß ich die auf Stücke mittlerer Größe zerschnittene frische Lunge mit der physiologischen NaCl-Lösung im Verhältnis 1:1 übergossen habe; nach 16—20 Stunden habe ich die Flüssigkeit abgegossen und den Tieren ins Blut eingeführt. Hier muß sogleich bemerkt werden, daß das wirksame Extrakt erst nach einer mehr als zwei Stunden dauernden Extraktion gewonnen wird. Ich will meine Aufmerksamkeit zuerst der Wirkung der Extrakte auf Kaninchen wenden.

Da das Verhalten der Kaninchen bei letalen Dosen des Auszuges in allen Fällen dasselbe war, will ich, um die Wiederholung zu vermeiden, nur einen Versuch genau beschreiben, die übrigen Versuche aber will ich kurz in der Tabelle 1 angeben.

Tabelle 1.

Das Versuchstier	Ins Blut wurde eingeführt	Wirkung auf das Kaninchen
1. 6. V. 1913 Kaninchen 2550 g	10 ccm Auszug aus den Kaninchenlungen nach zweistündiger Extraktion.	Das Kaninchen lebt
2. 7. V. 1913 Kaninchen 2500 g	10 ccm Auszug aus den Kaninchenlungen nach 20stündiger Extraktion	†
3. 10. V. 1913 Kaninchen 3000 g	10 ccm Auszug aus den gänzlich ausgespülten Lungen	†

Das Versuchstier	Ins Blut wurde eingeführt	Wirkung auf das Kaninchen
4. 13. V. 1913 Kaninchen 2600 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen nach Schüttelung mit Kaolin.	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Salzsäure bereitet	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm gekochten Auszuges aus den Lungen mit NaCl bereitet	Das Kaninchen lebt
	4. 10 ccm Auszug aus den gänzlich ausgespülten Lungen (der Auszug stand während 96 Stunden auf Eis)	†
5. 14. V. 1913 Kaninchen 1900 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Tierkohle geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Talk geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Kartoffelstärke geschüttelt.	†
6. 14. V. 1913 Kaninchen 2500 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen, die in Stücken während 2—4 Minuten gekocht wurden	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Lungenauszug nach dem Durchlassen durch das Berkefeldsche Filter	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm Lungenauszug mit Granaten und Sand geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	4. 10 ccm Lungenauszug	Erst nach acht Minuten †
7. 21. V. 1913 Kaninchen 2600 g	10 ccm Lungenauszug nach Schüttelung mit Granaten und Sand	Nach zwei Minuten †
8. 21. V. 1913 Kaninchen 2000 g	1. 9 ccm gekochten Lungenauszug	Das Kaninchen lebt
	2. 9 ccm Lungenauszug nach Schüttelung mit Tierkohle	Das Kaninchen lebt
	3. 9 ccm Lungenauszug nach zweimaliger, fünf Minuten dauernder Schüttelung mit Reisstärke	†
9. 27. V. 1913 Kaninchen 2500 g	1. 12 ccm 5%iges Pepton-Witte	Das Kaninchen lebt
	2. Nach 2 Minuten 40 Sekunden wurden 10 ccm Lungenauszug eingeführt.	†

Versuch vom 13. V. 1913.

Kaninchen von 2600 g Gewicht. Die linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden.

$4^h 50'$. Es wurden in die Vena jugularis 10 ccm Auszug aus den Lungen eines Ochsen eingeführt.

$4^h 50' 21''$ Gerinnsel in der mit dem Kymographion verbundenen Kanüle.

$4^h 50' 45''$ Das Kaninchen wird sehr unruhig.
$4^h 51' 03''$ Das Kaninchen entleert den Harn und Stuhl.
$4^h 51' 14''$ Das Kaninchen schreit.
$4^h 51' 23''$ Pupillen ad maximum erweitert.
$4^h 51' 37''$ Schwerer lauter Atem.
$4^h 52' 40''$ Kornealreflexe aufgehoben, das Kaninchen hört auf zu atmen.

Sektion: Das Herz arbeitet. In der unteren Hohlvene, der Pfortader und in den Lungenvenen große Gerinnsel; in der oberen Hohlvene schwimmende Gerinnsel, teilweise flüssiges Blut.

Die angeführten Erscheinungen: Erweiterung der Pupillen ad maximum, Konvulsionen, Entleerung des Harns und des Kots, weisen zweifellos darauf hin, daß das Kaninchen wegen Erstickung zugrunde gegangen ist. Die Ursache der Erstickung liegt in den zahlreichen, den Blutkreislauf unmöglich machenden Gerinnseln in den Venen.

Es war ferner nötig, zu entscheiden, ob die giftigen Körper in den Auszug aus dem Gewebe des Organes selbst oder aus dem in ihm enthaltenen Blute bezüglicherweise Lymphe übergehen. Zu diesem Zweck habe ich einen Lungenlappen des Ochsen vermittels einer in die Lungenvene eingeführten Kanüle möglichst genau mit Wasser durchgespült. Nach dem Durchspülen war die Lunge ganz weiß. Aus dieser Lunge bereitete ich in gewöhnlicher Weise einen Auszug und führte diesen am 10. V. 1913 einem Kaninchen von 3 kg Gewicht in der Menge von 10 ccm in die Vene ein. Nach 2—3 Minuten erfolgte unter den gewöhnlichen Erscheinungen der Tod. Bei der Sektion wurden zahlreiche große Gerinnsel in den Venen gefunden.

Aus dieser Tatsache folgt, daß der giftige Körper in den Auszügen nicht aus dem Blute stammt. Ferner hat es sich gezeigt, daß das Kochen die giftige Wirkung der Auszüge zerstört. Besonders wichtig ist es, daß nach dem Schütteln des Auszuges mit Kaolin, mit pulverisierter Tierkohle, Talk, die Giftigkeit verschwindet. Nach dem Übergang durch das Berkefeldsche Filter ist die Wirkung des Extraktes bedeutend schwächer. Der Auszug auf $\frac{N}{10}$ Cl aus zerschnittenen Lungen tötet das Kaninchen ebenfalls nicht. Dagegen hebt das lange Schütteln mit kleinen Granaten, Sand, Kartoffel- und Reisstärke, wie auch mit Kasein die Giftigkeit nicht auf. Der auf Eis sogar 96 Stunden gehaltene Auszug verliert ebenfalls nichts von seiner Giftigkeit.

Da der Tod des Kaninchens nach der Einführung frischer Auszüge aus den Organen infolge der im Leben in den Gefäßen entstandenen Gerinnsel erfolgt, war es interessant zu untersuchen,

wie sich die Giftigkeit der Auszüge verhalten werde, wenn wir dem Kaninchen vordem ins Blut Körper, die die Gerinnbarkeit herabsetzen, einführen. Zu solchen Versuchen benützten Dold und Ogata[1]) Hirudin, durch dessen vorherige Einführung die Tiere vor der giftigen Extraktwirkung geschützt werden. In meinen Versuchen hat das Pepton-Witte, welches, wie bekannt, die Ungerinnbarkeit des Blutes bei Kaninchen nicht bewirkt, trotz der Behauptung Aronsons die todbringende Wirkung des Auszuges nicht aufgehoben. Ich will hier den Versuch vom 27. V. 1913 anführen.

Das Kaninchen von 2500 g Gewicht. Die linke A. carotis wird mit dem Kymographion verbunden. Das Blut wird aus der rechten A. iliaca genommen. Es werden die Körper in die V. jugularis eingeführt.

Das normale, ins Probierglas genommene Blut gerinnt nach 6′30″.
12^h 29′50″. Es wurden 10 ccm 5%iges Pepton-Witte eingeführt.
12^h 32′30″. Es wurden 10 ccm Lungenauszug eingeführt.
12^h 35′. Tod des Kaninchens unter den gewöhnlichen Erscheinungen.

Bei der Sektion wurden sehr große Gerinnsel in den Lungenvenen, in den beiden Hohlvenen und in der Pfortader gefunden.

Die durch Aronson beobachtete Tatsache, daß der giftige Auszug, mit 5 ccm 10%igem Pepton-Witte gemischt, seine Wirkung verliert, läßt sich durch die Verminderung der Konzentration des Auszuges erklären. In meinen Versuchen mit Kaninchen habe ich eine, auch durch andere Autoren angegebene Erscheinung bemerkt. Diese Erscheinung beruht darauf, daß man durch die Einführung der Auszüge mit verminderter Giftigkeit, das Kaninchen immunisieren kann. Es ist dies also eine von den französischen Autoren »Skeptophylaxie« oder »Tachyphylaxie« genannte Immunitätserscheinung.

Versuch vom 14. V. 1913.

Kaninchen von 2500 g Gewicht.

6^h 02′01″. Es wurden 10 ccm des durch das Berkefeldsche Filter durchgelassenen Lungenauszuges in die Halsvene eingeführt.

Das Kaninchen verhält sich ganz normal.

6^h 24′. Es wurden 10 ccm des mit Granaten und Sand geschüttelten Auszuges eingeführt.

Das Kaninchen ist beunruhigt, dann beruhigt es sich und verhält sich ganz normal.

Versuch vom 21. V. 1913.

Kaninchen von 2600 g Gewicht.

11^h 04′. Es wurden in die V. jugularis 10 ccm mit Granaten und Sand geschüttelten Auszuges eingeführt.

1) Dold u. Ogata, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 14, 1. H., S. 138, 1912.

$11^h 06'$—$11^h 07'$. Tod des Kaninchens unter gewöhnlichen Erscheinungen; bei der Sektion große Gerinnsel in den Lungenvenen, beiden Hauptvenen und in der Pfortader.

In dem Versuche vom 14. V. wurde das Kaninchen durch einen wenig giftigen, durch ein Berkefeldsches Filter durchgelassenen Auszug gegen die Extraktwirkung von normaler Giftigkeit, wie dies der Versuch vom 21. V. zeigt, immunisiert.

II.

Ich gehe nun zum folgenden Teile der Versuche über. Es handelt sich dabei darum, ob man aus den Lungen ebenso wie aus anderen Organen Vasodilatin erhalten kann und um das physiologische Verhältnis des Vasodilatins zu dem in den Gefäßen Gerinnsel hervorrufenden Lungenextrakt. Da das Kaninchen auf die Wirkung des Vasodilatins zu wenig empfindlich ist, mußte ich diesen Teil meiner Untersuchungen an Hunden durchführen.

Vor allem überzeugte ich mich davon, daß der Hund nach Einführung ins Blut des gewöhnlichen, frischen Lungenauszuges mit 0,9 % NaCl unter denselben Erscheinungn wie das Kaninchen zugrunde geht, worauf folgender Versuch hinweist:

15. V. 1913. Hund von 6,5 kg Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden.

$1^h 34'$. Es wurden 30 ccm des Auszuges aus zerschnittenen Lungen des Ochsen mit NaCl in die rechte Vena femoralis eingeführt.

$1^h 34' 40''$. Gerinnsel in der Kanüle.

$1^h 35' 00''$. Konvulsionen, Erweiterung der Pupillen.

$1^h 36' 00''$. Fehlen der Kornealreflexe, schwerer Atem.

$1^h 38' 00''$. Apnöe.

Sektion. — Das Herz arbeitet; in den Lungenvenen, beiden Hauptvenen und in der Pfortader große Gerinnsel.

Zur Erhaltung des Vasodilatins habe ich die Lungen genau mit Sand zerrieben und sie mit $\frac{N}{10}$ HCl im Verhältnis 1 : 1 übergossen. Mit diesem Auszuge habe ich nach der Neutralisierung desselben folgenden Versuch ausgeführt.

10. V. 1913. Hund von 9 kg Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden. Die linke A. femoralis zur Blutentnahme abpräpariert.

Tabelle 2.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg-Säule	Gerinnbarkeit des Blutes	Bemerkungen
12h 18′	58,0	Das entnommene Blut Nr. 1 (normales) gerann nach 11′	
12h 30′	58,0		Es wurden 20 ccm des Auszuges aus zerriebenen Lungen des Ochsen mit N/10 HCl eingeführt u. neutralisiert
12h 30′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 2 gerann nach 30″	
12h 30′ 39″	17,5		
12h 31′ 20″		Das entnommene Blut Nr. 3 gerann nach 12′ 40″	
12h 36′ 50″	27,5	Das entnommene Blut Nr. 4 gerann gar nicht	
12h 47′ 10″	29,0	Das entnommene Blut Nr. 5 gerann gar nicht	
12h 49′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 6 gerann gar nicht	
12h 50′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 7 gerann gar nicht	
1h 07′	28,0		Es wurden 40 ccm frischen Lungenauszuges d. Ochsen mit NaCl eingeführt
1h 07′ 50″	20,0		
1h 07′ 50″	24,5	Das entnommene Blut Nr. 8 gerann gar nicht	
1h 08′ 10″		Das entnommene Blut Nr. 9 gerann gar nicht	
1h 10′ 10″	28,0	Das entnommene Blut Nr. 10 gerann gar nicht	
1h 11′ 10″		Das entnommene Blut Nr. 11 gerann gar nicht	
3h 23′ 00″	34,5	Das entnommene Blut Nr. 12 gerann gar nicht	
3h 30′			In d. Probiergläsern Nr. IV—XII Trennung des Blutplasma von den roten Blutkörperchen; das Blut gerann gar nicht

Der obere Versuch weist darauf hin, daß man bei entsprechender Vorbereitung auch aus den Lungen, ähnlich wie aus einem jeden anderen Organe, Vasodilatin mit seiner typischen Wirkung und zwar rapider und langdauernder Blutdrucksenkung und ausgesprochener Ungerinnbarkeit des Blutes, erhalten kann. Wenn wir jetzt im Stadium des niedrigen Blutdruckes und der Gerinnungsunfähigkeit des Blutes dem Hunde eine für ihn giftige Dose frischen Lungenextraktes mit NaCl einführen, so erträgt das der Hund ohne irgendwelche schädliche Folgen. Diesen Versuch habe ich mit Vasodilatin in Gestalt des Pepton-Witte wiederholt.

21. V. 1913. Hund von 5500 g Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der linken A. femoralis wurde das Blut genommen.

Tabelle 3.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg-Säule	Bemerkungen
11h 50′ 00″	72,0	Das entnommene Blut Nr. 1 gerann nach 9′.
12h 03′ 30″	72,0	Es wurden 9 ccm 5%iges Pepton-Witte in die V. femoralis eingeführt.
12h 04′ 15″	21,0	
12h 05′ 40″		Es wurde das Blut Nr. 2 entnommen.
12h 07′ 40″		» » » » » 3 »
12h 15′ 00″		» » » » » 4 »
12h 16′ 00″	12,5	Es wurden 40 ccm frischen Auszuges aus zerschnittenen Lungen auf 0,9% NaCl, in die V. femoralis eingeführt.
12h 17′ 40″		Es wurde das Blut Nr. 5 entnommen.
12h 18′ 40″	50,5	
12h 22′ 30″		» » » » » 6 »
12h 31′ 00″		» » » » » 7 »
12h 40′ 00″		In den Probiergläsern Nr. 2 bis Nr. 7 Trennung des Blutplasma. Das Blut blieb flüssig.

Aus diesen Versuchen folgt es unwiderleglich, daß das Vasodilatin beim Hunde die Ungerinnbarkeit des Blutes hervorruft, und ihn dadurch vor der giftigen Wirkung frischer Organextrakte schützt.

Zur genaueren Analyse dieser Erscheinungen habe ich noch zwei Versuche ausgeführt.

27. V. 1913. Hund von 9,5 kg Gewicht. A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der A. femoralis wurde das Blut in die Probiergläser genommen.

4h 40′. Das entnommene Blut gerann nach 9′ 40″.

4h 53′ 40″. Es wurden 20 ccm frischen Lungenauszuges mit NaCl in die V. femoralis eingeführt.

4ʰ 53′ 45″. Das entnommene Blut gerann nach 5′ 45″.

4ʰ 53′ 50″. Das entnommene Blut gerann nach 25″.

4ʰ 54′. Es wurden 15 ccm 5%iges Pepton-Witte eingeführt. Der Blutdruck fiel von 70,5 mm Hg-Säule auf 26 mm Hg-Säule.

4ʰ 54′ 05″. Das entnommene Blut gerann nach 25″.

4ʰ 54′ 30″. Das entnommene Blut gerinnt gar nicht.

5ʰ 04′ 25″. Das entnommene Blut gerinnt gar nicht.

In diesem Versuche habe ich getrachtet, mich zu überzeugen, inwiefern der frische Auszug aus den Lungen, dem Hunde ins Blut in einer Menge eingeführt, welche das Tier nicht tötet, sondern nur einen Zustand erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes hervorruft, die Wirkung des später eingeführten Vasodilatins ändert. Es zeigt sich, daß das Pepton-Witte dem Hunde, in der Zeit, als das in die Eprouvette genommene Blut bereits nach 2 Sekunden gerann, eingeführt, wie gewöhnlich die für das Vasodilatin typische Wirkung mit Blutdrucksenkung und Blutungerinnbarkeit bewirkt.

Den folgenden Versuch habe ich in der Weise ausgeführt, daß ich dem Hunde ein Gemisch des frischen Lungenauszuges mit NaCl in letaler Dosis, mit Vasodilatin in Gestalt des 5%igen Pepton-Witte in einer stets starke Wirkung hervorrufenden Menge, eingeführt.

28. V. 1913. Hund von 7,5 kg Gewicht. Die linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der A. femoralis wurde das Blut genommen.

Tabelle 4.

Zeit	Blutdruck in mm Hg-Säule	Bemerkungen
5ʰ 45′	64,0	Das entnommene Blut Nr. 1 gerann nach 12′.
6ʰ 06′ 45″	64,0	Es wurden 51 ccm Mischung (40 ccm frischen Auszuges aus den Lungen + 11 ccm 5%iges Pepton-Witte) in die V. femoralis eingeführt.
6ʰ 07′ 00″		Das entnommene Blut Nr. 2 gerann nach 40″.
6ʰ 07′ 15″	22,0	» » » » 3 » » 2′ 55″.
6ʰ 07′ 50″		» » » » 4, ein loses großes Gerinnsel nach 2′ 50″.
6ʰ 08′ 50″	65,5	Das entnommene Blut Nr. 5, ein loses kleines Gerinnsel nach 3′, der Rest des Blutes flüssig, dieser Zustand bleibt bis zur Fäulnis ohne Veränderung.
6ʰ 09′ 30″	65,5	Entnommen Blut Nr. 6 } Um 8 Uhr abends dieses Tages Trennung des Plasma; das Blut blieb bis zur Fäulnis flüssig.
6ʰ 20′ 15″		» » » 7 }
6ʰ 42′ 20″		» » » 8 }
6ʰ 44′ 00″	64,5	Es wurden 40 ccm frischen Lungenauszuges auf NaCl eingeführt.
6ʰ 44′ 20″	39,0	Das entnommene Blut Nr. 9 gerinnt gar nicht.
6ʰ 44′ 42″	66,5	
6ʰ 45′ 10″	66,5	» » » » 10 gerann nach 19′ 50″.
6ʰ 46′ 20″	66,5	» » » » 11 gerinnt gar nicht.

Aus dem obigen Versuche zeigt es sich, daß der frische Lungenauszug den Hund nicht tötet. Die Wirkung des Vasodilatins in solcher Mischung ist aber eine etwas andere, als bei der Einführung des Vasodilatins selbst. Der Unterschied beruht hauptsächlich auf dem Verhalten des Blutdruckes. In dem Versuche vom 28. V. fiel der Blutdruck nach Einführung des Vasodilatins und des Pepton-Witte wie gewöhnlich bedeutend herab, und zwar von 64 mm Hg-Säule auf 22 mm, doch kehrte er nach 2 Minuten zur normalen Höhe zurück und erhielt sich auf dieser Höhe bis zum Ende des Versuches. Dieselbe Menge des Pepton-Witte (1,5 ccm 5%iger Lösung auf 1 kg Körpergewicht), dem Hunde ins Blut, ohne Hinzugabe des Lungenauszuges eingeführt, ruft eine lange anhaltende Blutdrucksenkung hervor. In dem Versuche z. B. vom 21. V. 1913, wo dem Hunde von 5½ kg Körpergewicht bei einem Drucke von 72 mm Hg-Säule 9 ccm 5%ige Pepton-Wittelösung eingeführt wurde, betrug der Blutdruck noch nach 12 Minuten 30 Sekunden 12,5 mm Hg-Säule.

Die Änderungen in der Blutgerinnbarkeit verliefen bei der Einführung einer Mischung des Lungenauszuges mit dem Pepton-Witte in etwas anderer Weise, als nach dem Pepton-Witte selbst. Das Pepton selbst ruft 30 Sekunden nach der Einführung gänzliche Ungerinnbarkeit des Blutes hervor; in unserem Versuche gerann aber das nach 15 bzw. nach 30 Sekunden entnommene Blut schneller als unter normalen Umständen, und es gaben noch Nr. 4, nach 1 Minute 5 Sekunden genommen, ja sogar Nr. 5, nach 2 Minuten 5 Sekunden, teilweise Gerinnsel; erst die späteren Portionen nach 2 Minuten 45 Sekunden und später genommen, gerannen gar nicht mehr. Hier muß ich noch die Tatsache hervorheben, daß der frische Lungenauszug, in einer Menge von 30 ccm, im Stadium der gänzlichen Ungerinnbarkeit des Blutes eingeführt, vorübergehend die Gerinnbarkeit erhöhte: Portion Nr. 10, 70 Sekunden nach der Einführung entnommen, gerann nach 19 Minuten 50 Sekunden; Nr. 11 gerann dagegen gar nicht.

Der ausgeführte Versuch hat eine große Bedeutung hinsichtlich des Mechanismus der Vasodilatinwirkung[1]). Vasodilatin bewirkt, wie bekannt, in vitro die Ungerinnbarkeit des Blutes nicht. Die Erscheinungen der Wirkung des Vasodilatins nach seiner Einführung ins Blut hängen nicht von ihm selbst, sondern von neuen Körpern, die sich unter dem Einfluß des Vasodilatins im Organismus bilden, ab. Wie Popielski gezeigt hat, bilden sich unter dem Einfluß des ins

---

1) Popielski, Die Ungerinnbarkeit des Blutes und Pepton Witte. Zeitschrift für Immunitätsforsch. u. exper. Therapie. Bd. XVIII, H. 5, 1913, S. 542.

Blut eingeführten Vasodilatins Körper, die einerseits die Ungerinnbarkeit des Blutes, andererseits die Erniedrigung des Blutdruckes bewirken. Meine Versuche bestätigen das. In dem angeführten Versuche sank der Blutdruck 30 Sekunden nach der Einführung, die gänzliche Ungerinnbarkeit des Blutes trat aber erst nach 2 Minuten 45 Sekunden, also in einer Zeit, wo der Blutdruck bereits normal war, auf.

III.

Aus den Untersuchungen, hauptsächlich Morawitzs, ist es bekannt, daß frische Auszüge aus den Organen die Gerinnbarkeit des Blutes auch in vitro fördern. Es war aber nun von Wichtigkeit, nachzuweisen, in welchem Verhältnis die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro zu der Gerinnbarkeit in vivo steht. Mit anderen Worten, ob wir, wenn wir die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro kennen, daraus einen Schluß ziehen können, wie der gegebene Auszug in vivo wirken wird.

Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5.

Versuch über den Einfluß der Lungenauszüge auf die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro.

Datum und Nummer des Versuches	Quantität und Qualität des mit dem Blute im Probierglas gemischten Körpers	Nach welcher Zeit gerann das Blut	Wirkung des im Probierglas versuchten Körpers auf das Kaninchen in vivo
14. V. 1913 Kaninchen von 2 500 g Gewicht	1. Normales Blut (6 ccm)	11′ 00″	
	2. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm Blut	20″	+
	3. 1 ccm Auszug aus während 2—4′ gekochten Lungen + 6 ccm Blut	2′ 45″	keine Wirkung
	4. 1 ccm Lungenauszug mit Granaten und Sand geschüttelt + 6 ccm Blut	30″	+
I.	5. 1 ccm Lungenauszug mit Granaten, Sand und Kaolin geschüttelt + 6 ccm Blut	10′ 40″	keine Wirkung
	6. 1 ccm Lungenauszug nach Durchführen durch ein Berkefeldsches Filter + 6 ccm Blut	1′ 35″	keine Wirkung
	7. 1 ccm Lungenauszug nach dem Kochen und Filtern + 6 ccm Blut	5′ 05″	keine Wirkung
	8. 1 ccm Lungenauszug nach dem Schütteln mit Kasein + 6 ccm Blut	45″	+

Datum und Nummer des Versuches	Quantität und Qualität des mit dem Blute im Probierglas gemischten Körpers	Nach welcher Zeit gerann das Blut	Wirkung des im Probierglas versuchten Körpers auf das Kaninchen in vivo
21. V. 1913	Normales Blut (6 ccm)	4′ 30″	
Kaninchen von 2000 g Gewicht	1. 1 ccm Lungenauszug nach kurzdauerndem Schütteln mit Tierkohle + 6 ccm Blut	25″	+
II.	2. 1 ccm Lungenauszug nach 5′ dauerndem Schütteln mit Tierkohle + 6 ccm Blut	2′ 25″	keine Wirkung
	3. 1 ccm gekochten und gefilterten Lungenauszuges + 6 ccm Blut	1′ 40″	keine Wirkung
	4. 1 ccm Lungenauszug nach 5′ dauerndem Schütteln mit Reismehl + 6 ccm Blut	40″	+
27. V. 1913	1. Normales Blut gerinnt nach	9′ 40″	
Hund von 9,5 kg	2. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm Blut gerinnt nach	25″	+
Gewicht	3. 1 ccm 5%ige Pepton-Witte-Lösung + 6 ccm Blut	7′ 50″	
	4. 1 ccm Lungenauszug + 1 ccm 5%iges Pepton-Witte + 6 ccm Blut	30″	
III.	5. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm ungerinnbaren Blutes eines unter dem Einfluß des Vasodilatins (Pepton-Witte) stehenden Hundes	gerinnt gar nicht	

Aus diesen Versuchen folgt, daß auf Kaninchen erst solche Auszüge tödlich wirken, nach deren Hinzugabe das Blut nach 25—45 Sekunden gerinnt. In den Fällen, in welchen das Blut nach 1 Minute 35 Sekunden oder später gerinnt, zeigen die Auszüge keine Wirkung. Diese Tatsachen können in den Untersuchungen über die Giftigkeit der Organextrakte benützt werden, ohne dieselben dem Tiere einführen zu müssen. Unzweifelhaft ist die Thrombokinase sowohl in den Auszügen vorhanden, die nach 25—30—45 Sekunden, wie auch in denjenigen, die nach 1 Minute 35 Sekunden die Gerinnung des Blutes hervorrufen. Wenn die Thrombokinase in vivo wirken sollte, so möchte sie als Ferment ein tödliches Gerinnsel in den Gefäßen des Tieres auch in dem Falle hervorrufen, in welchem das Gerinnsel nach 1 Minute 35 Sekunden auftrat (normal gerann das Blut nach 11 Minuten).

Da in diesem letzten Falle der Tod nicht erfolgte, muß man schließen, daß die Thrombokinase nicht die Ursache der Gerinnsel ist, sondern andere in den Auszügen enthaltene Körper. Da nun die Auszüge nach dem Kochen, Schütteln mit Kaolin, mit Tierkohle, ihre giftige Wirkung verlieren, muß man nach Roger annehmen, daß diese Körper nicht wie Fermente, sondern wie Eiweißkörper wirken, die beim Zusammentreffen mit den Blutkörperchen der Adsorption, dem Ansammeln an der Oberfläche der Körperchen unterliegen, was zur Bildung der Gerinnsel führen kann. Wenn wir nun die Auszüge vor der Einführung ins Blut der Wirkung solcher Körper, wie Kaolin, Kohle, welche deutliche Adsorptionseigenschaften besitzen, unterwerfen und auf diese Weise die Auszüge von den Eiweißkörpern befreien, so verlieren dieselben ihre giftige Wirkung. In diesem Falle hängt die Giftigkeit der Auszüge von ihren physikalischen Eigenschaften, von einem gewissen physikalischen Zustand der in die Auszüge während der Wirkung des 0,9%igen NaCl auf zerschnittene Teile des Organs gelangenden Eiweißkörper. Die Giftigkeit der Auszüge hängt nicht von β-Imid, wie dies einige Autoren annehmen, ab, was aus dem Verhalten des Kaninchens β-Imid gegenüber, z. B. in folgendem Versuche, ersichtlich ist.

27. V. 1913. Den Versuch habe ich an einem Kaninchen von 2500 g Körpergewicht ausgeführt. Linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden; rechte A. femoralis ist zum Entnehmen des Blutes abpräpariert.

Normales Blut gerann nach 6′ 30″.

11^h 36′ 35″. Es wurde 1 ccm frischer 0,1%iger β-Imidlösung eingeführt. Der Blutdruck stieg von 68 mm Hg-Säule auf 97,5 mm Hg.

Das um 11^h 58′ 30″ entnommene Blut gerann nach 8′.

Das Kaninchen verhält sich ganz normal.

Dieser Versuch weist klar daraufhin, daß die Wirkungen des β-Imid und der Organextrakte gänzlich verschieden sind.

Schlüsse: 1. Auszüge mit Wasser, 0,9% NaCl, $\frac{N}{10}$ HCl, aus zerriebenen Organen, enthalten das Vasodilatin.

2. Auszüge mit 0,9% NaCl aus in Stücke zerschnittenen Organen enthalten Körper, welche bei der Einführung ins Blut Gerinnsel in den Venen hervorrufen, was zur Erstickung des Tieres führt.

3. Auszüge aus in Stücke zerschnittenen Organen fördern die Gerinnbarkeit des Blutes nicht nur in vivo, sondern auch in vitro.

4. Nur solche Auszüge, welche in vitro die Gerinnung des Blutes nach 25—45 Sekunden hervorrufen, sind für das Tier tödlich.

5. Die, in ihrer Wirkung geschwächten Auszüge rufen, dem

Tiere ins Blut eingeführt, bei demselben einen bald vorübergehenden Zustand der Immunität gegen letale Dosen des normal giftigen Auszuges, hervor.

6. Körper, die Adsorptionseigenschaften besitzen, wie Kaolin, Tierkohle usw., mit den Auszügen geschüttelt, oder das Durchlassen des Extraktes durch das Berkefeldsche Filter, vermindern oder heben gänzlich die Wirkung der Auszüge auf.

7. Die in den Auszügen enthaltenen Körper, welche die Gerinnbarkeit des Blutes fördern, sind Eiweißkörper.

8. Diese Körper wirken auf das Blut wahrscheinlich nicht als Fermente, sondern als Eiweißkörper, die beim Zusammentreffen mit den roten Blutkörperchen der Adsorption, dem Ansammeln auf der Oberfläche der Körperchen unterliegen, was zu Gerinnseln führt.

XVII.

Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg.
(Prosektor: Dr. Hart.)

Über Jodschädigungen der Hoden.

Von
Dr. Leo Adler.

(Mit 1 Tafel III/IV.)

In einer kurzen Mitteilung im Physiologischen Zentralblatt (1. November 1913) konnte ich von dem Einfluß berichten, den gewisse Jodeiweißverbindungen auf das Wachstum junger Batrachierlarven sowie auf die Entwicklung ihrer Keimdrüsen haben. Ich konnte ferner mitteilen, daß diese und andere Jodverbindungen die Hoden und wahrscheinlich auch die Ovarien von Säugetieren in ihrer physiologischen Tätigkeit herabsetzen in dem Sinne, daß jodbehandelte Männchen unfähig werden, unbehandelte Weibchen zu schwängern und daß andererseits jodbehandelte Weibchen von unbehandelten Männchen nicht geschwängert werden können. Ich deutete damals schon an, daß ich anfangs diese Hemmung der Keimdrüsenfunktion für eine sekundäre Erscheinung hielt, hervorgerufen wahrscheinlich durch eine Hyperfunktion anderer endokriner Drüsen, wie das beispielsweise bei Basedow oder nach Injektionen von Mammaextrakten (Schiffmann und Vystavel[1]) beschrieben ist. Es mußte aber ungewiß gelassen werden, ob dementsprechend die Art der Jodbindung von wesentlichem Einfluß sei.

Über die Versuche an den Amphibienlarven werde ich demnächst an anderer Stelle ausführlich berichten. Die Versuche über die Beeinflussung der Ovarien durch Jod sind noch nicht zum Abschluß

1) Schiffmann und Vystavel, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 7.

gelangt, hauptsächlich deshalb, weil die Feststellung der Follikelverhältnisse jedesmal ganze Reihen von Serienschnitten erfordert. Doch kann ich heute schon erwähnen, daß meine ursprüngliche Vermutung richtig war: es finden sich hier den Hoden völlig analoge Veränderungen. Da das Hodenmaterial inzwischen aber vollständig und ungeahnt groß geworden ist, will ich heute über die Hodenveränderungen nach Jodverabreichung berichten.

Um zunächst kurz den Gedankengang meiner Versuchsanordnung zu erwähnen, so war an Amphibienlarven, die 3 Monate in Peptonum jodatum- und Natrium jodoalbuminatum-Lösungen gelebt und sich dabei recht gut entwickelt hatten, aufgefallen, daß die Keimdrüsen sich keineswegs dem körperlichen Wachstum entsprechend entwickelt hatten, sondern daß sie völlig rudimentär geblieben waren. Das gleichmäßige Verhalten der ganzen Kultur mußte damals schon jeden Verdacht, es könne sich um zufällige Erscheinungen handeln, ausschließen. Nun hatte es sich damals um Temporarialarven gehandelt, und die Kultur bestand aus lauter sogenannten indifferenten Individuen. Bei der Schwierigkeit, bei diesen zu sicherer Entscheidung zu kommen, vor allem aber bei dem jugendlichen, von der Geschlechtsreife noch weit entfernten Alter der Tiere, versuchte ich die gleichen und andere Jodpräparate an Meerschweinchen und Kaninchen. Ich konnte aber damals keine anatomischen Veränderungen an den Keimdrüsen feststellen und beschäftigte mich deshalb mit der Frage, ob dieselben etwa eine funktionelle Änderung im Sinne einer Hemmung erfahren würden. So konnte ich damals eine unzweifelhafte Sterilität sowohl auf seiten der männlichen, wie auch auf seiten der weiblichen Versuchstiere beobachten. Als nunmehr höhere Joddosen verabreicht wurden, konnte ich eine hochgradige Herabsetzung der Spermatogenese in den Hoden verzeichnen.

Im folgenden möchte ich nun zunächst die wichtigsten Deckungsprotokolle mitteilen. Hierbei scheinen mir aber einige Bemerkungen über das Liebesleben der Kaninchen (nur von diesen will ich der Einheitlichkeit und allzu kleinen Anzahl der Meerschweinchenversuche wegen berichten) am Platze.

Es ist selbstverständlich, daß zu Konzeptions- und Deckungsversuchen nur ausgewachsene Individuen verwendet werden dürfen. Am geeignetsten sind Tiere, die bereits einige Male erfolgreich gedeckt haben. Nun ist zweifellos, daß es nicht genügt, ein Weibchen einfach mit einem Männchen zusammenzubringen und nach einiger Zeit bei Nichteintreten einer Gravidität von einer Sterilität zu sprechen. Es kommt vor — und vor allem im Winter —, daß sich die Tiere oft wochenlang nicht begatten. Anderer-

seits wissen wir durch die Untersuchungen von Regaud und Dubreuil[1]), daß bei Kaninchen durch einen Koitus eine Ovulation hervorgerufen wird und wie selten ein solcher Koitus nicht von einer Gravidität gefolgt ist. Trotzdem ist aber der sicherste Decktermin zur Erzielung einer Schwangerschaft der kurz nach dem Werfen. Die Tiere nehmen bald nach der Geburt den Bock von neuem an und werden dann fast regelmäßig wieder gravid. Erfolgt aber keine Befruchtung, so kann infolge sexueller Reize (Koitus) nach einiger Zeit wieder eine Ovulation hervorgerufen werden, spontan tritt aber erst nach etwa 35 Tagen eine neuerliche Brunst ein. — Infolgedessen habe ich möglichst darauf geachtet, daß zu den Deckungsversuchen immer entsprechende Weibchen zur Verfügung standen, was bei der großen Menge unserer Zuchttiere nicht schwer war. In Berücksichtigung der Tatsache, daß bei Röntgenschädigungen der Hoden die produzierten und in den Ausführungswegen reservierten Samenfäden lange Zeit intakt bleiben, habe ich zur Entleerung dieser Samenfäden das Versuchstier stets erst ein anderes Tier decken lassen. Dann erst wurde das jodbehandelte Kaninchen mit der ihm bestimmten Partnerin zusammengebracht. Hierbei habe ich in allen Fällen den einmaligen, fast stets aber den wiederholten Koitus selbst beobachtet. Die Tiere blieben jedesmal noch einige Zeit, manchmal auch wochenlang zusammen. Wurden die männlichen Tiere nunmehr nicht mehr mit Jod behandelt, so konnte man aus dem eventuellen Niederkunftstermin des Weibchens einigermaßen sicher ersehen, wann das Männchen wieder deckungsfähig war. So können mit ziemlicher Sicherheit Zufälligkeiten ausgeschlossen werden. — Bei dieser Versuchsanordnung hat sich gezeigt, daß der Koitus mit dem ersteren Weibchen nur in einer ganz kleinen Anzahl von Fällen ein anderes Resultat ergab als der Koitus mit dem zweiten Tier. Es war äußerst selten, daß das erste Tier gravid wurde, wenn das zweite nicht konzipierte. Wir werden auf diese Erscheinung noch zurückkommen. Aber wir können schon jetzt konstatieren, daß die bereits produzierten Samenfäden in derselben Weise von Jod beeinflußt werden, wie dies bei den samenbildenden Zellen der Fall ist.

Deckungsversuche.

Versuch 1.

Kaninchen von 3400 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,2 g Peptonum jodatum subkutan (in Wasser gelöst). Wohlbefinden. Am 5. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es dann 3 Wochen zusammenbleibt.

Resultat: Am 5. Juli kam es nicht zu einer Konzeption. Aus dem Wurftermin des später gravid gewordenen Weibchens ergibt sich, daß das jodbehandelte Kaninchen erst nach 18 Tagen wieder zeugungsfähig ist.

---

1) Regaud und Dubreuil, zitiert nach Pottet, Annal. de Gynécol. et d'obstétrique 1910.

Versuch 2.

Kaninchen von 2810 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,4 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 7. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es bis Anfang August zusammenbleibt.

Resultat: Am 7. Juli trat keine Konzeption ein. Das jodbehandelte Kaninchen ist erst nach 22 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 3.

Kaninchen von 2680 g Gewicht bekommt vom 8.—12. Juli 1913 täglich 0,5 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 14. Juli deckt es dreimal ein Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen war am 14. Juli zeugungsunfähig. Da die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert wurden, war nicht feststellbar, wie lange diese Sterilität dauerte.

Versuch 4.

Kaninchen von 3000 g Gewicht bekommt vom 14.—18. Juli 1913 täglich subkutan 0,25 g Natrium jodo-albuminatum. Wohlbefinden des Versuchstieres. Am 19. Juli deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das Weibchen wurde am 19. Juli nicht schwanger. Das jodbehandelte Männchen wurde erst nach 15 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 5.

Kaninchen von 3100 g Gewicht bekommt vom 10.—14. Juli 1913 täglich subkutan 2,0 g Natrium jodo-albuminatum. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 150 g. Das Tier wird zeugungsunfähig und ist es noch nach 2 Monaten.

Versuch 6.

Kaninchen von 2840 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich 0,5 g Jodvasogen (10 %ig) subkutan. Schnell vorübergehende Abmagerung um 150 g. Am 22. September deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 22. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 6 Wochen.

Versuch 7.

Kaninchen von 2950 g Gewicht bekommt vom 22.—26. September 1913 täglich 0,3 g Jodvasogen (10 %ig) subkutan. Wohlbefinden. Am 29. September deckt es ein unbehandeltes Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen ist zeugungsunfähig. Am 10. bzw. 15. Oktober werden die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert.

Versuch 8.

Kaninchen von 3120 g Gewicht bekommt vom 18.—28. September täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 2 % Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 220 g.

Resultat: Das Tier ist noch nach 2 Monaten zeugungsunfähig.

Versuch 9.

Kaninchen von 3200 g Gewicht bekommt vom 22.—29. September 1913 täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 3 % Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 140 g.

Resultat: Das Tier ist noch Anfang Dezember zeugungsunfähig.

Versuch 10.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 1,5 g Peptonum jodatum. Das Tier wiegt nach diesen Injektionen nur noch 2800 g. Am 28. September Gewicht 2900 g. Am 30. September wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 30. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 9 Wochen.

Versuch 11.

Kaninchen von 3500 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 2 g Peptonum jodatum. Gewicht am 20. September 3300 g, das am 30. September wieder auf der früheren Höhe ist. Am 3. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Am 3. Oktober war das Versuchstier zeugungsunfähig und ist es noch nach 8 Wochen.

Versuch 12.

Kaninchen von 2790 g Gewicht bekommt vom 8.—18. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 19. Oktober Koitus mit unbehandelten Weibchen.

Resultat: Das Versuchstier ist am 19. Oktober zeugungsunfähig, während es nach 5 Tagen ein anderes Tier schwängert, das zur rechten Zeit acht gesunde und normal sich entwickelnde Junge wirft.

Versuch 13.

Kaninchen von 2980 g Gewicht bekommt vom 20.—30. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 31. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es tritt keine Gravidität ein.

Versuch 14.

Kaninchen von 3160 g Gewicht bekommt vom 3.—14. November 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 15. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 15. November zeugungsunfähig, während es nach 6 Tagen ein anderes Weibchen schwängerte.

Versuch 15.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 13.—29. Oktober 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 29. Oktober Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat Gravidität ein. Das geschwängerte Weibchen warf am 26. November acht gesunde Junge.

Versuch 16.

Kaninchen, 3020 g wiegend, bekommt vom 5.—12. November 1913 täglich subkutan 1,5 g Kalium jodatum. Am 12. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat keine Gravidität ein.

Wenn wir die in diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse zusammenstellen, so bekommen wir folgende Übersicht:

Versuchs-nummer	Behand-lungsdauer in Tagen	Menge pro die	Mittel	Resultat	Bemerkungen
1	5	0,2	Jodpepton	18 Tage steril	
2	5	0,4	»	22 Tage steril	
3	5	0,5	»	steril (Zeit?)	
10	6	1,5	»	noch nach 9 Wch. steril	Vorübergehende Abmagerung und Appetitlosigkeit
11	6	2,0	»	noch nach 8 Wch. steril	
4	5	0,25	Natr. jodoalbum.	15 Tage steril	
5	5	2,0	Natr. jodoalbum.	noch nach 2 Mon. steril	Vorübergehende Abmagerung
7	5	0,3	Jodvasogen 10%ig	steril (Zeit?)	
6	6	0,5	Jodvasogen 10%ig	noch nach 6 Wch. steril	Vorübergehende Abmagerung
9	8	2,0	Lugol mit 2% Jod	noch nach 2 Mon. steril	
8	11	2,0	Lugol mit 3% Jod	noch nach 2 Mon. steril	
12	11	0,5	Kal. jodat.	4 Tage steril	
13	11	0,5	»	steril (Zeit?)	
16	8	1,5	»	steril (Zeit?)	
14	12	2,0	»	5 Tage steril	
15	17	2,0	»	keine Sterilität	

der normalen Mengen an die Erscheinungen der nicht mehr kompensierten Ca¨-Wirkung. —

Versucht man, die vorliegenden Tatsachen in ihrem Zusammenhang von allgemeineren Gesichtspunkten aus zu beurteilen, so muß dies mit der fast selbstverständlichen Voraussetzung geschehen, daß die Elektrolyte des Herzinhaltes und der Herzwand miteinander in Wechselwirkung treten können.

Für den Skelettmuskel hat Overton[1]) nachgewiesen, daß Kaliumsalze von außen her, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Maße in das Innere der lebenden Muskelfasern eindringen; das gleiche gilt für Kalziumchlorid; er hält es daher »durchaus nicht für ausgeschlossen«, daß die Wirkungen der Elektrolyte, solange sie noch reversibel sind, sich nur an der Oberfläche der betroffenen lebenden Gewebselemente abspielen.

Für das Froschherz ist die Frage der Durchlässigkeit der Grenzschichten für die in Betracht kommenden Salze bis jetzt experimentell nicht bearbeitet, und, soviel ich weiß, überhaupt kaum diskutiert worden.

Die anatomischen Verhältnisse des Froschherzens sind in einem wesentlichen Punkte vom Skelettmuskel verschieden; es bietet in seinem schwammartigen Gewebe dem Stoffaustausch eine sehr große Oberfläche dar. Die Muskelbündel sind von einer bindegewebigen Schicht umgeben und durch Endothelzellen gegen die Herzhöhle hin abgegrenzt[2]); Blutgefäße fehlen im Innern des Herzens.

Ob die innerste Grenzschicht der Muskeln auch im Herzen für Kalzium- und Kaliumsalze nur beschränkt durchlässig ist, läßt sich experimentell vorläufig nicht entscheiden, wenn es auch nach den übrigen Befunden Overtons z. B. am Nerven unwahrscheinlich ist, daß in diesem Punkte Herz- und Skelettmuskel sich verschieden verhalten sollten. Indirekt sprechen einzelne meiner Beobachtungen zugunsten der Undurchlässigkeit. Mit Rücksicht auf die große Oberfläche der Herzhöhle darf man gewiß die Geschwindigkeit des Auftretens oder der Reversibilität gewisser Vorgänge nicht ohne weiteres bei der Entscheidung der Frage ausnützen, ob ein Stoff oberflächlich oder im Innern wirkt; denn auch osmotische Vorgänge müssen sich bei den Dimensionen des inneren Schwammgewebes des Herzens naturgemäß rascher als am Skelettmuskel von außen her vollziehen.

---

1) Arch. f. d. ges. Physiol. **105**, 176.

2) Vgl. E. Gaupp, Anatomie des Frosches **1**, 268, III. Aufl. 1896.

Trotzdem bleibt die Geschwindigkeit der dynamischen Reaktion des Herzens auf minimale Änderungen seines Inhaltes, wie den Zusatz eines Tropfens einer sehr verdünnten (0,2—0,4 pro Mille) Lösung von Chlorkalzium oder Chlorkalium — überraschend. Im letzten Kapitel war davon die Rede, daß eine in bezug auf den $CaCl_2$- und KCl-Gehalt siebenfach konzentrierte R. Fl. Anomalien der Herzaktion im Sinne der nicht kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkung verursacht. Auch wenn unter dem andauernden Einfluß dieses ungeeigneten Herzinhaltes die Anomalien stundenlang angedauert hatten, konnten sie fast momentan und vollständig dadurch beseitigt werden, daß man das Herz mit R. Fl. von der gewöhnlichen Zusammensetzung beschickte; dieser rasche Ausgleich bliebe schwer erklärlich, wenn die Störungen durch Aufnahme von Kalziumchlorid ins Innere des Muskels bedingt gewesen wären, während er bei einer Oberflächenwirkung leicht verständlich ist.

Setzt man nun voraus, daß die Grenzschicht oder Plasmamembran der Herzmuskelfasern für die Salze der R. Fl. undurchlässig ist, so wird ein Konzentrationsausgleich, wie er nach Overton zwischen von außen her auf den Skelettmuskel einwirkenden Lösungen und der Zwischenflüssigkeit des Muskelgewebes stattfindet, im Herzen zwischen dem Herzinhalt und den außerhalb der Grenzschicht gelegenen Gewebsschichten der Herzwand sich vollziehen müssen. Während hierzu beim Skelettmuskel Stunden notwendig sind, wird der Ausgleich im Froschherz wahrscheinlich in sehr kurzer Zeit geschehen. Sonach würden die Grenzschichten von einer Salzlösung von der gleichen Konzentration wie der Herzinhalt bespült.

Die Versuche des 5. und 7. Kapitels lehren, daß die Konzentration an $CaCl_2$ und KCl im Herzinhalt, der durch den Kochsalzgehalt allein schon ausreichend isotonisch ist, unbeschadet der Herzaktion in ziemlich weiten Grenzen variiert werden kann. Erst wenn entweder $CaCl_2$ oder KCl in stark überwiegender Menge zugegen sind oder ganz fehlen, reagiert das Herz sofort mit Störungen seiner Tätigkeit. Es ist außerdem gezeigt worden, daß im letzteren Falle bei Spülungsversuchen Kalzium- und höchstwahrscheinlich auch Kaliumverbindungen in den Herzinhalt austreten. Man wird so zu der Annahme gedrängt, daß die Grenzschichten selbst Kalium und Kalzium in irgendeiner Verbindung enthalten und sich unter normalen Verhältnissen mit dem Herzinhalt in regulierendem osmotischen Austausch befinden, was durchaus nicht zu verhindern braucht, daß sie nach innen zu für die Kalzium- und Kaliumsalze undurchlässig sind. — Eine Hauptaufgabe der R. Fl. würde es demnach sein, die

Verarmung der Grenzschichten an Kalzium- und Kaliumverbindungen zu verhindern. Es hat nach einigen der in Kapitel 7 mitgeteilten Beobachtungen den Anschein, als ob schon ein relativ geringer Gehalt des Herzinhaltes an $CaCl_2$ und KCl zu dem genannten Zweck ausreichend wäre.

Bei Spülungen des Herzens gab sich der Mangel von $CaCl_2$, KCl oder von beiden immer sogleich an der raschen Abnahme der Amplitüde des Vs. zu erkennen. Daraus folgt noch nicht, daß Verbindungen von Ca oder von K in den Herzinhalt ausgetreten sind. Die beobachtete Wirkung konnte auch — und das scheint man bisher allgemein angenommen zu haben — davon herrühren, daß die betreffenden Stoffe im Herzinhalt nicht mehr in genügender Menge enthalten sind. Ich glaube trotzdem, daß durch das Bestreben des Ausgleichs in solchen Fällen der im Inhalt mangelnde Stoff sofort auch von der Herzwand abgegeben wird; ich ziehe diesen Schluß insbesondere auf Grund der sehr häufig gemachten Beobachtung, daß die Wirkungen solcher Spülungen sich um so rascher vollständig wieder ausgleichen, je schneller die Spülung unterbrochen und der Herzinhalt nicht mehr erneuert wird. Es kann dann eine Art von Selbstregulierung stattfinden. Je mehr Ca- bzw. K-Verbindungen aus der Herzwand in den Herzinhalt übergegangen sind, um so mehr hemmt die außen stetig anwachsende Konzentration den weiteren Austritt, bis es zuletzt wieder zum Ausgleich gekommen ist. Da es mir nicht möglich war, die auf solchem Wege erreichbaren Konzentrationen des Herzinhaltes an Ca- und K-Verbindungen analytisch zu messen, kann ich über die diesen Regulationen nach unten gesteckten Grenzen nichts aussagen.

Bei länger dauernden Spülungen war der Verlust des Herzens an Kalziumverbindungen analytisch nachzuweisen, der an Kaliumverbindungen nur indirekt insofern, als die nicht kompensierten $Ca^{\cdot\cdot}$-Wirkungen hervortraten. Den Umfang des Kalkverlustes bei erschöpfender Kochsalzspülung konnte ich annähernd abschätzen, den des Kaliumverlustes leider nicht. Da Ca-Verbindungen langsamer diffundieren als K-Verbindungen, wird es wohl zutreffen, daß letztere bei den Spülungen schneller verloren gehen. Meine Annahme, daß die Ca- und K-Verbindungen zunächst aus der Grenzschicht austreten, ist eine Hypothese. Die Grenzschicht liegt jedenfalls dem Herzinhalt näher als das Muskelprotoplasma. Daß aus diesem durch Waschungen mit indifferenten Nonelektrolyten nur relativ wenig Kaliumverbindungen ausgelaugt werden können, zeigen die Versuche von F. Urano[1]) und

1) Zeitschr. f. Biol. **51**, 483.

G. Fahr[1]). Auch meine eigenen Beobachtungen sprechen, wenn auch indirekt, nicht dafür, daß Ca- und K-Verbindungen bei Spülungen dem Innern des Herzmuskels entzogen werden. Bei der spontanen Erholung nach erschöpfenden Spülungen mit Kochsalzlösung stellte sich immer die Herztätigkeit mit dem Charakter der prävalierenden Ca¨-Wirkung wieder her. Auch während vieler Stunden konnte also die Herzwand nicht so viel Kaliumverbindungen an den Herzinhalt abgeben, daß die Ca¨-Wirkung bis zur vollen Regelmäßigkeit der Herzaktion kompensiert wurde, obgleich wahrscheinlich in solchen Fällen auch Kalzium in subnormalen Mengen im Inhalt vorhanden ist. Bei dem Reichtum des Muskelinnern an Kaliumverbindungen wäre dies kaum verständlich, wenn Kaliumverbindungen in nennenswerter Menge von innen her in die Plasmamembran gelangen und durch sie austreten könnten. Andererseits ist nichts leichter, als dem nach der einen oder anderen Seite bestehenden Mangel durch Einführung der entsprechenden Salze in den Herzinhalt abzuhelfen. Wenn ein durch Kochsalzspülung erschöpftes Herz durch Einführung einer Lösung, die außer NaCl und $NaHCO_3$ auf 0,1 pro Mille $CaCl_2$ 0,3 pro Mille KCl enthielt, in wenigen Minuten zu dauernd regelmäßiger Tätigkeit zurückgeführt werden konnte, ist es nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen wenigstens sehr plausibel, daß ein Tei der Kaliummenge, von der Plasmahaut aufgenommen, in dieser wieder das richtige Verhältnis zum Kalzium und zum Herzinhalt hergestellt hat.

Die allgemein-biologische Bedeutung der Plasmamembranen ist in dem Werke von R. Höber[2]) an der Hand der Literatur eingehend besprochen und kritisch beleuchtet. Den Antagonismus »Kalium-Kalzium«, ein Phänomen, das an den verschiedensten Lebewesen und Organen wiederkehrt, verlegt R. Höber selbst in die Plasmamembran und bezieht ihn auf kolloid-chemische Wirkungen der Elektrolyte auf das Gefüge der Membran, das durch Kalium gelockert, durch Kalzium gefestigt wird.

In bezug auf das Froschherz ist es in der Tat nur eine Konsequenz der oben von mir gemachten Voraussetzungen, wenn man auch hier die Vorgänge der Wechselwirkung zwischen Kalium- und Kalziumverbindungen in der Grenzschicht der Muskelfasern geschehen läßt.

---

1) Zeitschr. f. Biol. **52**, 72.

2) R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. III. Auflage 1911.

Diese Voraussetzungen schreiben dem Grenzgebiete in gewissem Sinne entgegengesetzte Eigenschaften zu, insofern als es einerseits für die betreffenden Stoffe nach innen zu undurchlässig sein, andererseits die gleichen Stoffe selbst enthalten und durch sie den osmotischen Verkehr mit dem Herzinhalt vermitteln soll. Ohne diesen Verkehr würde aber die von der R. Fl. im Herzen gespielte Rolle schlechterdings unverständlich sein.

XIV.

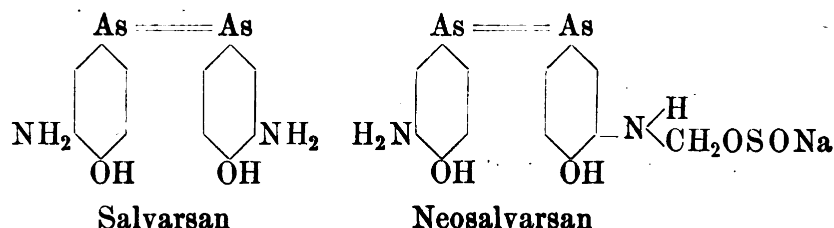
Aus dem Medizinisch-Chemischen und Pharmakologischen Institut der Universität Bern.
(Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi.)

Über das Verhalten des Neosalvarsans und des Salvarsans im Organismus.

Von
Dr. J. Abelin,
Assistent am Institut.

A. Neosalvarsan.

Chemisch unterscheidet sich das Neosalvarsan vom Altsalvarsan durch den Rest des formaldehydsulfoxylsauren Natriums, der an die NH_2-Gruppe gebunden ist.



Salvarsan Neosalvarsan

Die Einführung des Formaldehydsulfoxylatrestes verleiht dem Neosalvarsan die Eigenschaft, in Wasser leicht mit neutraler Reaktion lösliche Salze zu bilden, während das Altsalvarsan bekanntlich nur in alkalischer Lösung gebraucht werden kann.

Im übrigen behält das Neosalvarsan die Grundeigenschaften des Salvarsans bei. Einige, z. B. das Reduktionsvermögen, sind bei ihm sogar noch stärker ausgeprägt. Erhitzt man z. B. eine ganz verdünnte, mit einigen Tropfen Natriumkarbonat alkalisch gemachte Lösung von indigo-schwefligsaurem Natrium mit einigen Tropfen einer Salvarsan- oder Neosalvarsanlösung, so tritt sehr rasch eine Entfärbung der Indigolösung ein, und gleichzeitig tritt ein intensiver

Arsengeruch auf. Wird die entfärbte Lösung an der Luft geschüttelt, so färbt sie sich infolge der eingetretenen Oxydation wieder blau, worauf sie beim Kochen mit einer Salvarsan- oder Neosalvarsanlösung wieder entfärbt wird usw. Das stärkere Reduktionsvermögen des Neosalvarsans rührt von der Gruppe der Formaldehydsulfoxylsäure her, die zu Reduktionszwecken in der chemischen Praxis angewendet wird. Der Formaldehydrest läßt sich im Neosalvarsan ganz leicht mit Hilfe der üblichen Farbenreaktionen nachweisen (z. B. mit salz. Phenylhydrazin, Ferricyankalium und Salzsäure).

Es schien mir von Interesse, das Verhalten des Neosalvarsan im tierischen Organismus zu verfolgen und die Frage zu entscheiden, ob sich der Formaldehyd nach Neosalvarsaninjektionen im Harn unverändert vorfindet, oder ob er bei dieser Applikationsform im Körper völlig oxydiert wird. Die Frage schien mir noch aus dem Grunde beachtenswert, weil eine so reaktionsfähige Verbindung wie der Formaldehyd beim Passieren durch den Organismus den verschiedensten chemischen Einwirkungen unterliegt. So verbindet sich der Formaldehyd sehr leicht mit Ammoniak, mit Eiweißstoffen, mit Aminosäuren; mit Harnsäure gibt er leicht lösliche Verbindungen. Außerdem besitzt der tierische Organismus die Fähigkeit, gewisse Mengen von Formaldehyd zu oxydieren. Werden z. B. Formaldehyddämpfe eingeatmet, so gibt der Harn keine Formaldehydreaktionen, der Formaldehyd wird vielmehr zu Ameisensäure oxydiert[1]).

Ein anderes Bild bekommt man aber bei Darreichung von gebundenem Formaldehyd, wie dies z. B. im Urotropin (Hexamethylentetramin) möglich ist. Nicolaier[2]), der dieses wertvolle Mittel in die Therapie eingeführt hat, fand, daß das Urotropin nach peroraler Einfuhr ziemlich rasch im Harn in unveränderter Form erscheint und hier mit Bromwasser leicht nachgewiesen werden kann. Außerdem enthält aber der Urotropinharn auch freien bzw. ganz locker gebundenen Formaldehyd.

Nach interner Verabreichung einer anderen, ebenfalls formaldehydhaltigen Verbindung, der Methylenzitronensäure, enthält der Harn nur sehr wenig bzw. gar keinen freien Formaldehyd. Das methylenzitronensaure Natrium (Citarin), das als Mittel gegen Gicht empfohlen wurde, wird nach Nicolaier[3]) zum größten Teil im tierischen Organismus oxydiert.

---

1) Vgl. Spaeth, Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns 1912, S. 675.

2) A. Nicolaier, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1899.

3) Nicolaier, Archiv f. klin. Med. Bd. 81, 1904.

Th. Brugsch[1]) konnte ebenfalls, selbst nach Eingabe großer Dosen (10 g) des methylenzitronensauren Natriums, keinen freien Formaldehyd im Harne nachweisen. Er schließt sich der Meinung Nicolaiers an, daß der größte Teil der eingeführten Methylenzitronensäure im Organismus oxydiert wird. Nach Impens dagegen wird bei Eingabe des Citarins per os nur die Zitronensäure größtenteils oxydiert, während der Formaldehyd nur partiell oxydiert wird und ein Teil in Form mehr oder weniger locker gebundenen Formaldehyds in den Harn übergeht.

Eine Verbindung von Formaldehyd mit Milchzucker scheint im Organismus ebenfalls leicht und vollständig oxydiert zu werden. Th. Brugsch[2]) berichtet, daß nach Darreichung dieser formaldehydhaltigen Verbindung (0,12 Formaldehyd pro die) selbst nach tagelangem Gebrauch kein Formalin im Harne nachgewiesen war.

Die nachfolgenden Untersuchungen über das Verhalten des Neosalvarsans im Organismus ergaben, daß man nach intravenöser Applikation dieser Substanz Formaldehyd im Harne mit Sicherheit nachweisen kann. Diese Tatsache ist um so auffallender, als man mit einer Injektion selbst von 1 g Neosalvarsan nur etwa 0,07 g Formaldehyd in den Organismus einführt. Die gewöhnlichen Formaldehydmengen, die mit dem Neosalvarsan dem Körper einverleibt werden, bewegen sich aber in den meisten Fällen zwischen 0,03 und 0,05 g. Zum Nachweise selbst dieser kleinen Mengen von Formaldehyd besitzen wir eine ganze Reihe Farbenreaktionen, von denen einige höchst empfindlich sind. Wohl am meisten wird die sogenannte Jorissenische Probe gebraucht, die darin besteht, daß man die auf Formaldehyd zu prüfende Flüssigkeit mit etwa 2 ccm einer 0,1%igen wässerigen Phloroglucinlösung und dann mit 5—10 Tropfen Kali- oder Natronlauge versetzt — bei Gegenwart von Formaldehyd tritt eine Rotfärbung auf. Der Nachweis nach Lebbin ist sehr ähnlich, nur nimmt man statt Phloroglucin Resorcin.

Nach Baeyer nimmt man zum Nachweis des Formaldehyds nicht Phloroglucin und Natronlauge, sondern Phloroglucin und konzentrierte Salzsäure. Nach Arnold und Mentzel wird der Formaldehyd mit Phenylhydrazin, Eisenchlorid und Schwefelsäure, oder mit Phenylhydrazin, Nitroprussidnatrium und Natronlauge oder mit Phenylhydrazin, Ferricyankalium und Natronlauge leicht nachgewiesen.

---

1) Th. Brugsch, Therapie der Gegenwart 1905, S. 532; vgl. auch Rheinboldt, Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 587.

2) Derselbe, Therapie der Gegenwart 1905, S. 535.

Auch andere Modifikationen dieser Methode sind vorgeschlagen worden. In neuerer Zeit benutzte z. B. Schryver[1]) bei seinem Studium über die photochemische Bildung von Formaldehyd in grünen Pflanzen eine Methode zum Nachweise von Formaldehyd, die sich auch bei meinen Versuchen an formaldehydhaltigen Verbindungen und formaldehydhaltigen Urinen als sehr zweckmäßig und empfindlich erwiesen hat. Im Urin wird diese Reaktion nach Injektion von Neosalvarsan wie folgt ausgeführt:

10—15 ccm des spätestens 3—4 Stunden, am besten $^1/_2$—1 Stunde nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion gelassenen Urins werden mit 2 ccm einer 1%igen frisch bereiteten und filtrierten Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin erwärmt, die Mischung abgekühlt und mit 1 ccm einer 5%igen frischen Lösung von Ferricyankalium versetzt. Gibt man zu dem gewöhnlich etwas trüb gewordenen Gemisch etwa 5 ccm konzentrierte Salzsäure, so tritt bei Anwesenheit von Formaldehyd eine sehr schöne fuchsinähnliche Färbung auf.

Hat man etwas Übung bei der Ausführung dieser Reaktion gewonnen, so kann man die etwas umständliche jedesmalige Frischbereitung der Lösungen umgehen, indem man den sauer reagierenden Neosalvarsanurin mit einigen Körnchen salzsaurem Phenylhydrazin erwärmt, abkühlt, mit wenig gepulvertem Ferricyankalium versetzt und konzentrierte Salzsäure zugibt. Auch bei dieser Ausführung ist die Reaktion sehr empfindlich. Formaldehydfreie Urine geben diese Farbenreaktionen nicht.

Der zu untersuchende Urin soll sauer reagieren, alkalische Urine können vor der Ausführung der Reaktion ganz schwach angesäuert werden.

Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd läßt sich noch verfeinern, wenn man nach Zusatz aller Reagenzien und Auftreten der Rotfärbung das Gemisch mit Wasser verdünnt (etwa 1 : 1) und mit Äther ausschüttelt. Der gebildete Farbstoff geht leicht in den Äther über und die ätherische Schicht erscheint gelb. Wird der Äther abgehebert und wieder mit konzentrierter Salzsäure versetzt, so färbt er sich rot.

Auf diese Weise kann man oft Formaldehyd auch in den Fällen nachweisen, wo auf Zusatz von salzsaurem Phenylhydrazin, Ferricyankalium und konzentrierter Salzsäure nur eine ganz schwache Rotfärbung auftritt.

Es empfiehlt sich, die Neosalvarsanurine möglichst bald nach der

---

1) Schryver, Chem. Zentralblatt Nr. 15; Pharmazeut. Zeitung 1910, Nr. 39, S. 397.

Entleerung auf Formaldehyd zu untersuchen, da bei längerem Stehen der Harne die Formaldehydreaktion öfters abgeschwächt wird.

Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd findet man auch nach intravenöser Neosalvarsaninjektion.

Versuch 1.

Kaninchen, 2000 g, erhält 0,1 Neosalvarsan in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös. Eine Stunde nach der Injektion wurden dem Kaninchen mit dem Katheter 15 ccm Urin entnommen — die Formaldehydreaktion war sehr stark positiv. — Während der zweiten Stunde nach der Injektion konnten nach derselben Methode 21 ccm Urin gewonnen werden — die Formaldehydreaktion war schwach positiv.

Versuch 2.

Kaninchen, 1800 g, erhält 0,1 Neosalvarsan in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös. 1 Stunde nach der Injektion: Harnmenge 4 ccm. Formaldehydreaktion stark positiv. $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion: Harnmenge 9 ccm. Formaldehydreaktion negativ.

Der Formaldehydnachweis mit Hilfe dieser oder anderer Farbenreaktionen sagt aber sehr wenig darüber, in welcher Form der Formaldehyd im Harn erscheint, ob er fest oder locker gebunden ist. Gerade diese Frage aber spielt eine Rolle bei der Beurteilung des physiologischen Verhaltens einer Formaldehydverbindung. Für den Nachweis des freien bzw. ganz locker gebundenen Formaldehyds gibt es eine sichere Methode — nämlich die konservierende Wirkung des Formaldehyds. Die entwicklungshemmende Wirkung des Formalins ist ja sehr groß. Selbst geringe Mengen können das Wachstum von Mikroorganismen verhindern. Urine, die freien bzw. locker gebundenen Formaldehyd enthalten, gehen daher nicht so leicht in ammoniakalische Harngärung über, bei etwas größerem Formaldehydgehalt überhaupt nicht[1]. Um diese Frage zu klären, habe ich Neosalvarsanurine, die mir in dankenswerter Weise von der dermatologischen Klinik in Bern (Direktor: Prof. Dr. J. Jadassohn) zur Verfügung gestellt wurden, bei gewöhnlicher Temperatur sowohl wie auch bei 37° eine längere Zeit aufbewahrt, um den Eintritt der ammoniakalischen Gärung genau verfolgen zu können. Einige dieser Urine wurden ohne weitere Maßnahmen stehen gelassen, andere durch Zusatz von 2—3 Tropfen eines ammoniakalischen Urines mit den Mikroorganismen der ammoniakalischen Harngärung infiziert.

Die erhaltenen Resultate (nebst mehrerer Kontrollen) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

1) Vgl. Nicolaier, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1899.

Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urines: bei 37°: infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	Verhalten des Urines: bei 37°: nicht infiziert	Verhalten des Urines: bei gewöhnlicher Temp.	
Nr. 1 Pat. S.	0,6	$1^1/_2$	schwach positiv	positiv	sauer		Nach 2 Tagen keine Trübung; Reaktion sauer		Kontrolle: normaler Urin ergibt nach 2 Tagen bei 37° eine alkalische Reaktion und einen intensiv ammoniakalischen Geruch
12. V. 12		$3^1/_2$	negativ	positiv	sauer		Nach 2 Tagen keine Trübung; Reaktion sauer		Kontrolle mit normalem Harn: trüb, alkalisch, ammoniakalischer Geruch
Nr. 2 Pat. M.	0,5	2	positiv	—	sauer		Dauernd normal, sauer, erst nach 25 Tagen trüb, alkalisch		
13. V. 12		4	positiv	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb, ammoniakalisch	Nach 7 Tagen alkalisch - ammoniakalisch		
		7	?	—	sauer				
Nr. 3 Pat. W.	0,5	1	stark positiv	—	sauer	Dauernd normal, erst nach 4 Wochen ammoniakalisch		Nach 7 Tagen noch klar, sauer	Kontrolle: normaler Harn, infiziert mit der gleichen Menge Bakterien der ammoniakalischen Gärung: nach 15 Stunden trüb, ammoniakalisch
15. V. 12		5	schwach positiv	—	sauer	Dauernd normal			

Nr. 4 Pat. L.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Dauernd normal	Dauernd normal		
Nr. 5 Pat. K.	0,5	1	positiv	—	sauer	Dauernd sauer und klar, erst nach 25 Tagen ammoniakalisch-alkalisch		Nach 7 Tagen klar, sauer	Kontrolle wie im Versuch 3: nach 15 Stunden ammoniakalisch-alkalisch
		5	?	schwach positiv	sauer	Dauernd normal			
Nr. 6 Pat. M.	0,5	1	stark positiv	positiv	sauer	Nach 3 Tagen sauer, klar			3 Kontrollurine wie im Versuch 3 erscheinen nach 12 Stunden getrübt und von alkalischer Reaktion
		5	positiv	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb, aber sauer			
		24	negativ				Nach 12 Stunden trüb		
Nr. 7 Pat. W.	0,5	1	positiv	positiv	sauer		Dauernd sauer, erst nach 3 Wochen ammoniakalisch-alkalisch		Kontrolle: normaler Harn, wird bei 37° gestellt — nach 12 Stunden trüb, alkalisch
		4	negativ	positiv	sauer		Nach 18 Stunden trüb, alkalisch		
		24	negativ	—	sauer		Nach 12 Stunden trüb, alkalisch		Kontrolle nach 12 Stunden trüb, alkalisch
Nr. 8 Pat. H.	0,5	1	positiv	positiv	sauer		Dauernd klar und sauer		2 Kontrollen mit normalem Harn erscheinen nach 12 Stunden trüb und alkalisch
		4	schwach positiv	—	sauer				
		24	negativ	—	—		Nach 3 Tagen trüb, alkalisch		

Fortsetzung der Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urines: bei 37° – infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	Verhalten des Urines: bei 37° – nicht infiziert	Verhalten des Urines: bei gewöhnlicher Temp.	
Nr. 9 Pat. H.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Nach 5 Tagen ist der Urin ammoniakalisch-alkalisch			Ein Kontrollurin wie im Versuch 3 ist schon nach 12 Stunden alkalisch und hat ammoniakalischen Geruch
		4	negativ	—					
		24	negativ	—					
Nr. 10 Pat. B.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Erst nach 8 Tagen ammoniakalisch			Kontrollurin nach 15 Stunden ammoniakalisch
		4	negativ	—	sauer	Nach 12 Stunden trüb, alkalisch			
		24	negativ	—		Nach 24 Stunden ammoniakalisch			
Nr. 11 Pat. J.	0,5	1	positiv	—	alkalisch	Nach 3 Tagen wird der Urin trüb und ammoniakalisch			
		$2^1/_2$	negativ	—	alkalisch				
		5	negativ	—	alkalisch				

Nr. 12 Pat. Schn.	0,5	1	stark positiv	positiv	sauer	Dauernd normal			Kontrolle wie im Versuch 3: nach 12 Stunden ammoniakalische Gärung
		24	negativ	—	sauer	Nach 12 Stunden Trübung, ammoniakalische Gärung			
Nr. 13 Pat. B.	0,5	1/2	stark positiv	stark positiv	sauer	Dauernd normal			
Nr. 14 Pat. L.	0,6	1	positiv	positiv	sauer	Nach 4 Tagen bleibt der Urin noch klar und sauer			
Nr. 15 Pat. Ph.	0,8	1/2	positiv	positiv	sauer			Erst nach 14 Tagen geht der Urin in die ammoniakalische Gärung über	
		1	positiv	positiv	sauer				
Nr. 16 Pat. M.	0,7	3/4	positiv	—	sauer		Dauernd normal		
		2	negativ	—	sauer				
Nr. 17 Pat. Th.	0,6	1	stark positiv	—	sauer		Nach 13 Tagen trüb, alkalisch		
		2	?	—	sauer		Nach 10 Tagen trüb, alkalisch		
Nr. 18 Pat. H.	0,6	11/2	positiv	positiv	sauer			Nach 9 Tagen ist der Urin noch sauer und klar	

Fortsetzung der Tabelle 1.

	Injizierte Menge des Neosalvarsans	Zeit der Urinentnahme nach der Injektion in Stunden	Formaldehydreaktion	Reaktion beim Diazotieren	Verhalten gegen Lackmus	Verhalten des Urins: bei 37°: infiziert mit Mikroorganismen der ammoniakalischen Gärung	Verhalten des Urins: bei 37°: nicht infiziert	Verhalten des Urins: bei gewöhnlicher Temp.	
Nr. 19 Pat. M.	0,4	1/2	schwach positiv	—	sauer	Nach 5 Tagen noch klar, sauer			
		1	positiv	—	sauer	Nach 5 Tagen noch klar, sauer			
		3	negativ	—	sauer	Nach 15 Stunden trüb, ammoniakalisch			
		16	negativ	—	sauer	Nach 15 Stunden ammoniakalisch			
Nr. 20 Pat. L.	0,4	1/2	positiv	—	sauer				
		3	schwach positiv	—	sauer				
		3 1/2	negativ	—	sauer				
Nr. 21 Pat. N.	0,9	1/2	stark positiv	stark positiv	sauer				
		1 3/4	schwach positiv	positiv	sauer				
		2 3/4	negativ	schwach positiv	sauer				
		15	negativ	negativ	—				

Nr. 22 Pat. M.	0,6	1	negativ	—	sauer				
		5	positiv	—	sauer	Dauernd normal		Nach 7 Tagen noch klar und von saurer Reaktion	
Nr. 23 Pat. Schn.	0,6	1	stark positiv	—	sauer	Nach 4 Tagen ist der Urin steril		Nach 8 Tagen klar, sauer	Kontrolle wie im Versuch 3: nach 15 Stunden ammoniakalisch-alkalisch
		5	negativ	—	sauer	Nach 3 Tagen trüb			
Nr. 24 Pat. S.	0,6	1/2	stark positiv	schwach positiv	sauer				
		1 1/4	positiv	schwach positiv	sauer				
		3	positiv	negativ	sauer				
		15	negativ	negativ	sauer				
Nr. 25 Pat. J.	0,7	1/4	stark positiv	stark positiv	alkalisch				
		2	negativ	—	alkalisch				
Nr. 26 Pat. Schn.	0,6	1/4	stark positiv	positiv	sauer	Nach 7 Tagen noch sauer und klar			
		2	schwach positiv	positiv	sauer		Nach 4 Tagen noch sauer		

Diese Versuche, denen ich noch etwa 15 andere zur Seite stellen kann, ergeben, daß sich freier Formaldehyd schon $^1/_4$ Stunde nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion im Urine mit Sicherheit nachweisen läßt. Die Formaldehydreaktion ist nur während einiger Stunden im Urine positiv und verschwindet dann allmählich[1]). Die Tabelle zeigt außerdem, daß in den Urinproben, in welchen die Farbenreaktion auf Formaldehyd positiv war, auch der Eintritt der ammoniakalischen Gärung bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 37° oft stark verzögert war. Diese formaldehydhaltigen Urine blieben dabei dauernd klar und von saurer Reaktion, selbst wenn sie mit ammoniakalischem Harn geimpft waren, während normale Urine ziemlich schnell das bekannte Bild der Harngärung zeigten.

Um zu zeigen, ob das sterile Verhalten der geprüften Neosalvarsanurine nicht auf die Anwesenheit von Formaldehyd, sondern auf deren Gehalt an Arsen (bzw. Salvarsan) zurückzuführen ist, habe ich einige orientierende Versuche ausgeführt, und zwar in folgender Weise: Einige Patienten bekamen intravenöse Salvarsaninjektionen. Während der ersten Stunden nach der Injektion wurde der Urin dieser Patienten gesammelt und dann sowohl bei gewöhnlicher Temperatur sowie bei 37° aufbewahrt. Alle Urine wurden dabei nach etwa 2—3 Tagen trübe, alkalisch und ammoniakalisch gärend. Der Arsengehalt dieser Urine kann also den Eintritt der ammoniakalischen Gärung nicht verhindern. Es ist demnach anzunehmen, daß während der ersten Stunden nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion der Urin freien oder ganz locker gebundenen Formaldehyd enthält.

B. Salvarsan.

In Tabelle 1 ist auch das Verhalten der geprüften Neosalvarsanurine beim Diazotieren angegeben. Das Salvarsan besitzt zwei Amidogruppen, die sich bekanntlich diazotieren lassen. Diese Diazoreaktion gibt auch der Harn sowie das Blut in den ersten 5—7 Stunden nach der intravenösen Salvarsaninjektion, was ich schon im Jahre 1911 beschrieben habe[2]). Die Diazoreaktion wird so ausgeführt, daß man den zu prüfenden Urin mit Salzsäure und Natriumnitrit versetzt und dann tropfenweise zu einer alkalischen Resorcinlösung hinzufügt. Bei

1) Diese Farbenreaktion auf Formaldehyd gibt auch der Harn nach Einnahme anderer, ähnlich dem Neosalvarsan gebauter, formaldehydhaltiger Verbindungen (z. B. Melubrin).

2) Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19, 33, 1912, Nr. 2, Abhandlungen über Salvarsan Bd. 2, S. 43.

positivem Ausfall dieser Reaktion färbt sich die alkalische Resorcinlösung rot, während sonst nur eine Gelbfärbung auftritt[1]). Da das Neosalvarsan ebenfalls eine freie Amidogruppe besitzt, so war ja vorauszusehen, daß der Harn auch nach intravenöser Neosalvarsaninjektion die Diazoreaktion zeigen werde. Was mich aber speziell interessierte, waren die Fragen:

1. ob irgendwelche Beziehung zwischen der Formaldehydausscheidung und der Diazotierungsreaktion im Harn nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen besteht und

2. ob sich der Verlauf der Diazotierungsreaktion im Harn nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen von dem Verlaufe derselben Reaktion nach Salvarsaninjektionen unterscheidet.

Was die erste Frage betrifft, so konnte irgendwelcher Zusammenhang zwischen der Formaldehyd- und der Diazoreaktion im Harne nicht gefunden werden. Wie auch Tabelle 1 zeigt, gibt es Fälle, in welchen während der ersten Stunden nach der Neosalvarsaninjektion die Formaldehydreaktion im Harne positiv ist, während die Diazoreaktion gleichzeitig negativ ist und umgekehrt. Für beide Reaktionen ist vielleicht typisch, daß sie nur während der ersten Stunden nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion positiv bleiben, aber auch hier kann von einem direkten Zusammenhange nicht gesprochen werden.

Die Diazoreaktion tritt im Harn fast unmittelbar nach der intravenösen Einverleibung des Salvarsans auf, und bleibt dann in der Regel 5—6 Stunden nach der Injektion positiv. Ungefähr das gleiche Bild haben wir auch nach der intravenösen Neosalvarsaninjektion: man findet die Diazoreaktion im Harn schon 10—15—30 Minuten nach der Injektion positiv (vgl. Versuche Nr. 25, 26, 20, 24). Der positive Ausfall dieser Reaktion klingt dann gewöhnlich allmählich ab und verschwindet fast vollkommen nach etwa 5—6 Stunden. Nur in selteneren Fällen kann die Diazoreaktion etwa 10—15 Stunden nach der Salvarsan- oder Neosalvarsaninjektion gefunden werden. Frenkel-Heiden und E. Navassart[2]) geben an, daß nach Einverleibung etwas größerer Mengen von Salvarsan (z. B. 0,6 g) die Diazoreaktion im Harn etwa 2—4 Tage lang positiv bleibt.

Nach J. Escaleon[3]) variiert die Dauer der Salvarsanausscheidung

1) Näheres über die Ausführung dieser Reaktion siehe bei Spaeth, Chemische und mikroskopische Untersuchungen des Harns 1912, S. 693.

2) Berliner klin. Wochenschr. Nr. 30, 1911; Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913.

3) Lyon médical, Nr. 36, 1912; Ref. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 43, 1912, S. 2046.

von 40—59 Stunden. Dabei kann man zwei Maxima bezüglich der Salvarsanausscheidung beobachten: das erste liegt 4—5 Stunden, das zweite 20—28 Stunden nach der Injektion.

Um nun die Angaben dieser Autoren zu kontrollieren, habe ich einige weitere Versuche über die Dauer der Diazoreaktion im Harne nach intravenöser Salvarsaninjektion angestellt und fasse die gefundenen Resultate in folgender Tabelle kurz zusammen.

Tabelle 2.

	Intravenös injizierte Salvarsanmenge	Diazoreaktion nach													
		10 Min.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.	9 Std.	10 Std.	13 Std.	15 Std.	17 Std.	24 Std.
Pat. Br.	0,5	+ +	+ +	+ + +	+ +	+	+	—	—	—	—				—
Pat. M.	0,2	+ + +		+ +	+ +	+	—	—	—	—	—				—
Pat. H.	0,5	+ + +		+ +	+ +	+ +	—	—							
Pat. K.	0.5	+ +		+ +	+ +	+	—	—	—						
Pat. M.	0,5	+ +	+ +	+ + +	+ +	+ +			—				—	—	—
Pat. M.	0.5	+ + +	+ +	+ +	+	—	—			—					
Pat. M.	0,3		+ +		+					—	—	—	—	—	—
Pat. N.	0,6	+	+	+ +			+			—		—			—
Pat. P.	0,4		+			+					—	—	—	—	—
Pat. Sc.	0,3		+	+ +			+				—	—	—	—	—
Pat. W.	0,3			+		+	+			—	—	—	—	—	—

Erläuterung: + = positiv.
+ + = stark positiv.
+ + + = sehr stark positiv.

Diese Tabelle zeigt, daß man nach **intravenöser** Salvarsaninjektion die Diazoreaktion im Harne nur während der ersten 5 Stunden deutlich positiv findet, während sie in den folgenden Stunden meistens negativ ausfällt.

Ein ganz anderes Bild bekommt man beim Verfolgen der Diazoreaktion im Harn nach **intramuskulärer** Verabreichung des Salvarsans. Die Diazoreaktion bleibt dann in den ersten 24 Stunden gewöhnlich ganz negativ. Leider sind die Fälle, die ich kontrollieren konnte, nicht sehr zahlreich, weil die intramuskuläre Applikation des Salvarsans auf der hiesigen dermatologischen Klinik fast gar nicht geübt wird. Daß aber die Salvarsanausscheidung nach intramuskulärer Injektion ganz anders als nach intravenöser Injektion verläuft, sieht man aus folgenden Versuchen:

Versuch 1.

Patient M. 0,4 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 20 Minuten nach der Injektion negativ; 1 Stunde, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 22, 23 und 24 Stunden nach der Injektion negativ.

Versuch 2.

Patient H. 0,6 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 10 Minuten nach der Injektion negativ; 3, 4, 5, 6, 7, $10^1/_2$, 20, 24 Stunden nach der Injektion negativ.

Versuch 3.

Patient D. 0,6 g Salvarsan intramuskulär.

Diazoreaktion im Harn: 3, 4, 5, 6, 7 Stunden, nach der Injektion negativ.

Mit diesem Verhalten der Diazoreaktion im Harn, die uns eine Vorstellung über die Resorption des Salvarsans geben kann, stehen auch die Befunde von Martius, Scholtz und Salzberger sowie Löhe über die intramuskuläre Salvarsaninjektion in sehr gutem Einklang.

Scholtz und Salzberger[1]) konnten z. B. nach intramuskulärer Injektion des Salvarsans (nach Alt, Blaschko, Scholtz, Wechselmann, Kromayer) nicht nur in den ersten 24 Stunden, sondern sogar 14—28 Tage nach der Injektion noch sehr große Massen von Salvarsan an der Injektionsstelle nachweisen. Sie kommen dabei zum Schluß, daß nach intramuskulärer Salvarsaninjektion »nicht nur innerhalb der ersten Tage, sondern sogar innerhalb der ersten Wochen nach der Injektion nur eine ganz unvollständige und unzuverlässige Resorption der eingespritzten Salvarsanmenge zustande kommt«.

Auch Martius[2]) kam auf Grund seiner histologischen Untersuchungen am Menschen zum gleichen Resultat. Die Untersuchungen von Löhe[3]) sprechen ebenfalls dafür, daß das Salvarsan bei intramuskulärer Injektion ganz langsam resorbiert wird. Mit Hilfe des Paradimethylamidobenzaldehyds konnte Löhe das unveränderte Salvarsan auch lange nach der intramuskulären Injektion an der Injektionsstelle nachweisen. Dabei soll aber nach Ullmann[4]) das Neosalvarsan etwas früher als das Altsalvarsan aus den Injektionsstellen verschwinden.

1) Scholtz und Salzberger, Arch. f. Dermat. u. Syphilis Bd. 107, S. 161.
2) Martius, Münch. med. Wochenschr. 1910.
3) Löhe, Virchows Archiv 1912, Bd. 207, S. 429.
4) Ullmann, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 23, 1913.

Auf die Unterschiede in den Ausscheidungsverhältnissen bei der intravenösen und intramuskulären Injektion hat Bürgi[1]) schon im Jahre 1906 hingewiesen. Bei den Untersuchungen über die Größe und den Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren kommt Bürgi zum Schluß, daß z. B. bei intramuskulären Sublimatinjektionen die Quecksilberausscheidung im Urin anfangs nur minimal ist und allmählich und gleichmäßig während der Behandlung zunimmt, daß aber bei intravenösen Sublimatinjektionen der Quecksilbergehalt des Urins sogleich stark in die Höhe geht und dann nur noch wenig zunimmt (vgl. hierzu auch die Kurven der Quecksilberausscheidung). Wenn nach Bürgi einer jeden Methode der Quecksilberdarreichung ein bestimmter, wohl charakteristischer Ausscheidungstypus durch den Urin entspricht, so kann das gleiche auch von den Arsenpräparaten, speziell vom Salvarsan, gesagt werden. In der Tat haben die Bestimmungen über die Ausscheidungsverhältnisse beim Salvarsan Resultate ergeben, die im allgemeinen mit den Untersuchungen Bürgis beim Hg in guter Übereinstimmung stehen[2]).

Zusammenfassung.

1. Während der ersten Stunden nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen läßt sich im Harn mit Hilfe der Phenylhydrazin-Ferricyankalium-Salzsäurereaktion Formaldehyd nachweisen. Das sterile Verhalten dieser Neosalvarsanurine spricht dafür, daß der Formaldehyd dabei frei oder locker gebunden auftritt.

2. Während der ersten Stunden nach intravenösen Neosalvarsan- oder Salvarsaninjektionen ergibt der Harn beim Diazotieren eine positive Reaktion.

3. Nach intramuskulären Salvarsaninjektionen konnte während der ersten 24 Stunden keine Diazoreaktion im Harne gefunden werden.

---

1) Bürgi, Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1906.

2) Vgl. z. B. K. Ullmann, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 4, 1912; Wien. med. Wochenschr. Nr. 13 ff., 1911.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Adrenalin (Suprarenin) als physiologisches Gegengift für Morphin.

(Zugleich ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Adrenalins.)

Von

Dr. **A. Guber.**

Als ich im Jahre 1911 im pharmakologischen Institut von Herrn Professor Lichatschow zu Petersburg tätig war, kam ich, angeregt durch eine Arbeit, die zu gleicher Zeit in diesem Institut Fräulein Dr. Schaternikowa machte, und die leider noch nicht veröffentlicht worden ist, auf den Gedanken, daß Adrenalin ein physiologisches Gegengift für Morphin und auch für andere Narkotika und also imstande sei, durch seinen tonisierenden Einfluß deren depressiven aufzuheben.

Da bekanntlich die Salze der Alkaloide teils durch das Alkali des Blutes, der Lymphe usw., teils durch einfache Dissoziation im Organismus fast vollständig zerlegt werden, so daß es also tatsächlich nur auf die Wirkung der freien Basen[1]) dieser Salze ankommt, so legte ich mir die Frage vor, ob vielleicht durch solche Basen die Adrenalinwirkung aufgehoben werden könnte, und ob vielleicht darauf die narkotische Wirkung des Morphins beruhen möchte, was ja bei der ausgesprochenen Alkaliempfindlichkeit des Adrenalins von vornherein nicht unmöglich erschien.

Als dann die ersten orientierenden Versuche meine Annahme

1) Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901; Gros, Über die Narkotika und Lokalanästhetika. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 62, 63, 67.

von einer antagonistischen bzw. entgiftenden Wirkung des Adrenalins gegenüber Morphin zu bestätigen schienen, habe ich die Frage eingehend experimentell studiert, wobei mich Herr Professor Cloetta freundlich unterstützte.

Als Indikator für die Intensität der Wirkung des Morphins wurde die Herabsetzung der Atmungsfrequenz genommen. Es wurden ausschließlich Kaninchen benützt, und zwar in der Weise, daß die Tiere jeweils zunächst eine Morphininjektion mit nachfolgender Adrenalinbehandlung erfuhren. Einige Tage später wurden die Tiere mit Morphin allein behandelt.

Diese Reihenfolge haben wir deswegen gewählt, um einer allfälligen Morphingewöhnung bzw. der durch dieselbe bedingten Täuschung bei umgekehrter Aufeinanderfolge vorzubeugen.

Durch Gegeneinanderstellung der Erholungszeiten des Kaninchens des ersten und zweiten Versuchstages konnten wir beurteilen, ob und inwiefern die Erscheinungen der Morphinwirkung durch gleichzeitige Adrenalinapplikation sich beeinflussen lassen.

Es wurde also zunächst bei den Tieren am Beginn des Experimentes (gegen 9—10 Uhr morgens) die normale Zahl ihrer Atemzüge pro Minute registriert. Darauf folgten die Morphin- und Adrenalininjektionen oder die Morphininjektionen allein, worauf dann in bestimmten Zeitintervallen im Verlaufe des ganzen Tages bis etwa 6 Uhr abends die Atmung der Tiere kontrolliert wurde. Um beim Zählen der Atemzüge nicht durch plötzliche Körperbewegungen der Versuchstiere gestört zu werden, wurden sie in passende kleine Kästchen gesetzt.

Damit wurde auch der Abkühlung der narkotisierten Tiere entgegengewirkt.

Die Adrenalinlösungen wurden aus Suprareninum syntheticum Höchst hergestellt. Für die intravenösen Injektionen wurden gewöhnlich 4 mg Suprarenin unter Zusatz von 2 ccm $^1/_{10}$ N-Salzsäure in 38 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, so daß jeder Kubikzentimeter 0,1 mg Suprerenin enthielt.

Für die intramuskulären Injektionen wurden stärkere Lösungen hergestellt. Es wurden z. B. 4 mg Suprarenin in 10 ccm der gleichen Salzsäure-Kochsalzlösung aufgelöst.

Die häufig erneuerten Lösungen wurden vor Wärme und Licht geschützt aufbewahrt.

Mit ganz wenigen Ausnahmen, welche, wie sich später zeigte, auf verändertes Adrenalin zurückzuführen waren, verliefen alle übrigen Versuche im großen und ganzen in typischer Weise. Ich führe daher auch nur einige Versuchsprotokolle in Tabellenform an.

Tabelle 1.

Kaninchen »A« (3750 g).

Versuch 1 (24. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,10		160
10,20	0,03 g Morphin intravenös	
10,40		23
10,47	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,50		160
10,53		130
10,55		80
10,57	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,2		140
11,5		80
11,7	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,10		125
11,12		88
11,15		56
11,17	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,20		90
11,22		56
11,25		45
11,27	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,30		80
11,32		57
11,35		43
11,37	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,40		65
11,43		52
11,45		48
11,50	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11.53		66
11,55		50
11,58		48
12,30		65
1		88
1,30		92
2		100
2,30		102
3		112
3,30		120
4		118
4,30		132
5		140
5,30		152
6		163
6,20		165

Versuch 2 (28. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,10		163
10,15	0,03 g Morphin intravenös	
10,30		39
11		35
12		40
12,30		45
2		55
2,30		60
3		51
3,30		53
4		62
4,30		80
5		78
5,30		85
6		82

Tabelle 2.

Kaninchen »B« (2300 g).

Versuch 1 (10. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,45		130
9,50	0,03 g Morphin intravenös	
10		12
10,15	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,17		60
10,20		80
10,25		34
10,27	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,30		60
10,33		75
10,40		42
10,43	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,45		57
10,50		40
10,54	0.1 mg Adrenalin intravenös	
11		50
11,5		45
11,12	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,17		60
11,25		40
11,40		32
11,42	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,45		76
11,55		46
12		40
12,35	0,1 mg Adrenalin intravenös	
12,40		75
12,50		30
1		32
1,10		80
1,20		108
1,30		120

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
1,40		80
1,50		86
2		90
2,10		92
2,20		130
2,25		135
2,40		88
2,50		96
3		95
3,10		100
3,20		120
3,30		123
3,40		120
4		100
4,10		105
4,20		130
4,40		140
4,50		142
5		130
5,10		132
5,20		140
5,30		150
5,40		157
5,50		143
6		140

Versuch 2 (14. II. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,50		135
9,55	0,03 g Morphin intravenös	
10,10		15
11,10		11
12,10		15
1,10		21
2,10		24
3,10		23
4,10		35
5,10		47
6,10		63

Tabelle 3.

Kaninchen »A« (3750 g).

Versuch 1 (3. III. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,20		170
9,25	0,06 g Morphin intravenös	
9,45		18
9,50	5 mg Adrenalin intramuskulär	
10		20
10,15		28
10,30		21
10,45		20
11		25
11,15		28
11,30		26
11,45		28
12		33
12,15		56
12,30		55
12,45		62
1		60
1,15		65
1,30		63
1,45		103
2		94
2,15		100
2,30		148
2,45		160
3		170
3,15		190
3,30		160
3,45		163
4		150
4,15		120
4,30		110
4,45		122
5		120
5,15		125
5,30		160
5,45		165
6		163

Versuch 2 (7. III. 13)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,55		165
10	0,06 g Morphin intravenös	
10,5		30
10,30		17
11		16
11,30		17
12		21
2		25
2,30		23
3		28
3,30		34
4		61
4,30		45
5		42
6		40

Tabelle 4.

Kaninchen »B« (2300 g).

Versuch 1 (20. II. 1913)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10		150
10,5	0,03 g Morphin intravenös	
10,10		24
10,20	2,5 mg Adrenalin intramuskulär	
10,35		40
11		65
11,15		64
11,30		68
12		70
12,15		73
12,30		90
12,45		93
1		90
1,15		91
1,30		100
1,45		95
2		102
2,15		100
2,30		68
2,45		80
3		88
3,15		130
3,30		120
3,45		142
4		160
4,15		80
4,30		86
4,45		72
5		88
5,10		102
5,20		100
5,30		110
5,40		107
5,50		120
6		134

Versuch 2 (25. II. 1913)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,20		155
10,23	0,03 g Morphin intravenös	
10,30		36
11		28
11,30		27
12		28
12,30		32
1		20
2		25
3		22
4		23
5		36
6		52

II.

Aus den angeführten Versuchsbeispielen ist zu ersehen, daß ihr Ausfall der Vermutung, welche ich von der antagonistischen Wirkung des Adrenalins hatte, ziemlich entsprach.

Während Kaninchen »A« (Tabelle 1) am ersten Versuchstage (am 24. II.) nach den intravenösen Injektionen von 0,03 g Morphin und 0,7 mg Adrenalin gegen 2 Uhr schon 100 und gegen 6 Uhr 163 Atemzüge pro Minute machte (normale Zahl war 160), erreichte es am zweiten Versuchstage am (28. II.), als es um 10,15 Uhr, also fast zur gleichen Zeit wie am ersten Versuchstage, 0,03 g Morphin allein bekam, gegen 2 Uhr erst 55 und gegen 6 Uhr 82 Atemzüge pro Minute.

Kaninchen »B« (Tabelle 2) zeigt fast das gleiche Verhalten. Als es am ersten Versuchstage (am 10. II.) ebenfalls 0,03 g Morphin und 0,7 mg Adrenalin intravenös bekam, zeigte es um 1,20 Uhr 108 und um 4,40 Uhr 140 Atemzüge pro Minute (normale Zahl war 130).

Als es dagegen am zweiten Versuchstage, fast zur gleichen Zeit, intravenös 0,03 g Morphin allein bekam, machte es um 1,10 Uhr 21 und um 5,10 Uhr erst 47 Atemzüge pro Minute. Ähnliche Resultate sind zu ersehen aus den Versuchen an den gleichen Kaninchen nach intramuskulärer Adrenalinapplikation (Tabelle 3 und 4).

Die angeführten Versuchsprotokolle ebenso wie die übrigen hier nicht angeführten ergeben somit, daß nach intravenöser und intramuskulärer Adrenalinapplikation bei Morphinvergiftung eine Beschleunigung im Atmungsrhythmus eintritt, und daß auch die übrigen Symptome der Morphinvergiftung zurückgehen. Diese Besserung des Zustandes bzw. die definitive Aufhebung der Morphinwirkung kommt aber nicht sofort nach der Adrenalinapplikation zustande, wie es zu erwarten wäre, sondern erst nach einigen Stunden. In den angeführten Fällen nach etwa vier Stunden, in anderen günstigeren schon nach drei Stunden, in einzelnen noch später.

Wie sollen wir uns diese späte, erst nach mehreren Stunden zustande kommende definitive Aufhebung der Morphinwirkung durch das Adrenalin erklären? In der ganzen Literatur über Adrenalin habe ich keine Angaben über solchen Wirkungsmechanismus gefunden.

Dagegen konstatieren fast alle Autoren übereinstimmend die Flüchtigkeit der hämodynamischen Adrenalinwirkung und ihren passageren Charakter im Tierexperiment.

Ich konnte bei meinen Versuchen diese Flüchtigkeit der Adre-

nalinwirkung auch bestätigen. Wie es aus den Tabellen zu ersehen ist, dauert der Effekt der Atmungsbeschleunigung nach jeder intravenösen Adrenalininjektion zunächst nur etwa fünf Minuten, worauf dann die Morphinsymptome zurückkehren.

Und trotzdem diese unerwartete, erst mehrere Stunden nach Aussetzen der Adrenalininjektionen zustande kommende Wirkung, zu deren Erklärung wir Hypothesen zu Hilfe nehmen müssen. Als sehr wahrscheinlich kommt mir folgende vor:

Es ist einerseits bekannt, daß Adrenalin auf die Organe genau so wirkt wie eine elektrische Reizung ihrer sympathischen Fasern. Ferner beweisen Watermann und Smit[1]), daß elektrische Reizung der Nebenniere bzw. der in diese eintretenden sympathischen Fasern ihre Funktion erhöht und die ausgeschiedene Adrenalinmenge vermehrt.

Wahrscheinlich erzielte ich bei den Versuchen durch Sympathicusreizung mit dem injizierten Adrenalin ungefähr das gleiche: die durch das Morphin beeinträchtigte Funktion der Nebenniere wurde früher hergestellt als sonst, und sie konnte daher das zerstörte Adrenalin des Blutes früher ersetzen, als es ohne die Adrenalininjektionen möglich gewesen wäre. Doch brauchte dieser Vorgang für sich längere Zeit, und daher das unerwartete Zustandekommen einer Adrenalinwirkung erst nach einigen Stunden.

In vielen Fällen machte hierbei der allgemeine Verlauf der Atmungsfrequenz nach dem Zustandekommen der definitiven Adrenalinwirkung den Eindruck, als ob die Nebenniere, nachdem sie das Reizungsstadium bzw. das Stadium von erhöhter Funktion durchgemacht hat, in ein Erschöpfungsstadium mit verminderter Sekretion übergehe, um darauf allmählich die Norm zu erlangen.

So ist z. B. aus der Tabelle 3 zu ersehen (Kaninchen »A«, Versuch Nr. 1), daß die infolge der Adrenalinwirkung um 1,45 Uhr beginnende Beschleunigung des Atmungsrhythmus um 3,15 Uhr ihr Maximum erreicht (190 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 170); darauf folgt ein Absinken der Atmungsfrequenz, die um 4,30 Uhr nur 110 Atemzüge pro Minute zählt; die Rückkehr zur Norm erfolgt erst im Verlaufe von etwa einer Stunde.

Oft war nach dem Zustandekommen der Adrenalinwirkung der Kontrast zwischen dem Anstieg der Atmungsfrequenz und ihrem darauf folgenden Abfall noch größer.

---

1) Watermann und Smit, Nebenniere und Sympathicus. Pflügers Archiv Bd. 124, S. 198.

So macht z. B. Kaninchen »B« (Tabelle 4, Versuch 1) nach dem späten Zustandekommen der Adrenalinwirkung um 4 Uhr 160 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 150. Nach 15 Minuten sinkt die Atmungsfrequenz auf 80, um im Verlaufe von etwa zwei Stunden die Norm allmählich wieder zu erlangen usw.

Was den Unterschied der Adrenalinwirkung bei intravenöser und intramuskulärer Applikation betrifft, so sei hier auf folgendes hingewiesen:

1. Ich erreichte bei der intravenösen Adrenalinapplikation den gleichen Effekt der Aufhebung der Morphinwirkung mit einer viel kleineren Totaldose wie bei der intramuskulären; zudem konnten diese relativ kleinen Adrenalindosen wie z. B. 0,4 mg der Todesgefahr wegen nicht auf einmal, sondern nur in refracta dosi in gewissen Zeitintervallen (alle 10 Minuten 0,1 mg) injiziert werden.

Dagegen war es möglich bei der intramuskulären Adrenalinapplikation auf einmal ungestraft die ganze, große Dose von z. B. 5 mg zu geben.

2. Nach jeder intravenösen Adrenalininjektion folgte ein Anstieg der Zahl der Atemzüge pro Minute, z. B. von 30 auf 120, bald darauf folgte ihr allmählicher Abfall bis auf oder über das Ausgangsniveau. Dieser Effekt dauerte im ganzen etwa drei Minuten und glich also ziemlich dem bekannten Verhalten des Blutdrucks nach denselben Dosen.

Dagegen war bei der intramuskulären Adrenalinapplikation dieser temporäre Effekt der Beschleunigung des Atmungsrhythmus sofort nach der Injektion nicht zu beobachten. Die Atmungsfrequenz blieb da im Verlaufe von einigen Stunden sehr wenig oder fast unverändert, bis dann oft ganz plötzlich und unerwartet eine Beschleunigung eintrat.

Die beobachtete Beschleunigung des Atmungsrhythmus kam sowohl bei der intravenösen wie der intramuskulären Adrenalininjektion, je nach der injizierten Adrenalindose, entweder in bescheidenem Maße zum Vorschein, also nur als Besserung der Morphinatmung, oder als vollkommene Rückkehr der Atmung zur Norm bzw. als vollkommene Aufhebung der Morphinwirkung oder endlich als abnorme Beschleunigung des normalen Atmungstypus mit allen übrigen Symptomen der Adrenalinvergiftung wie Tachykardie, Dyspnoe, Krämpfe, Exophtalmus und Mydriasis.

Inwiefern die Adrenalindosis bei der Aufhebung der Symptome der Morphinwirkung eine ausschlaggebende Rolle spielte, mögen folgende Versuchsbeispiele erläutern:

Tabelle 5.

Kaninchen »C« (2300 g)

Versuch 1 (30. XII.)			Versuch 2 (3. I.)			Versuch 3 (7. I.)		
Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute	Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute	Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
9,40		120	9,50		130	9,50		125
9,45	0,03 g Morphin intravenös		9,55	0,03 g Morphin intravenös		9,55	0,03 g Morphin intravenös	
9,55		18	10		21	10		25
10,30	1,5 mg Adrenalin intramuskulär		10,30	2,5 mg Adrenalin intramuskulär		11		18
						12		21
11		32	11		35	2		20
12		45	12		43	3		26
2		60	2		68	4		32
3		55	3		200	5		35
4		45	4		210	6		31
5		61	5		160			
6		67	6		170			

Wir sehen aus der Tabelle 5, im Versuch Nr. 1, daß es nicht gelang bei dem Kaninchen »C«, dem um 9,45 Uhr morgens 0,03 g Morphin intravenös injiziert wurde, durch die um 10,30 Uhr intramuskulär injizierten 1,5 mg Adrenalin die Atmung im Verlaufe der Versuchszeit zur Norm zu bringen bzw. die Symptome der Morphinwirkung aufzuheben. Am Ende des Versuches macht Kaninchen »C« um 6 Uhr nur 67 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 120.

Am 3. I. (Tabelle 5, Versuch Nr. 2) bekommt dasselbe Kaninchen zur Aufhebung der Wirkung der gleichen Morphindose zur gleichen Zeit wie am ersten Versuchstage 2,5 mg Adrenalin intramuskulär. Und nun sehen wir, daß von 3 Uhr nachmittags an nicht nur die Morphinwirkung ganz aufgehoben ist, sondern daß sogar die Gefahr der Adrenalinintoxikation drohte: Kaninchen »C« macht 200 bis 210 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 130. Die therapeutische Dose ist also hier überschritten, doch wird die Atmung allmählich langsamer, und Kaninchen »C« bleibt zufällig am Leben.

Aus dem dritten Versuche an demselben Tier mit Morphin allein (Tabelle 5, Versuch 3) ist zu ersehen, daß die Atmung im Verlaufe der ganzen Versuchszeit langsam bleibt, daß sie gegen 6 Uhr abends nur 31 statt der normalen Zahl 125 pro Minute beträgt. Der Vergleich mit dem ersten Versuch zeigt jetzt deutlich, daß die 1,5 mg Adrenalin nicht ohne absoluten Einfluß gewesen sind. (Kaninchen »C« macht im Versuche 1 gegen 6 Uhr abends 67 und im Versuche 3 31 Atemzüge pro Minute.)

Wie auch bei der intravenösen Injektion die Dosierung eine wichtige Rolle spielt, zeigt uns der Verlauf des Versuches am Kaninchen »D«, dem zur Aufhebung der Wirkung von 0,03 g Morphin 0,9 mg Adrenalin intravenös gegeben wurde. Von 1,40 Uhr an wird der Atmungsrhythmus immer frequenter, bis er um 4 Uhr nachmittags schon 180 Atemzüge pro Minute beträgt, und Kaninchen »D« geht um 4,15 Uhr unter den Erscheinungen der Adrenalinintoxikation zugrunde.

In einigen ähnlichen Fällen gelang es mir, bei dem Ausbrechen der Symptome der Adrenalinvergiftung die Kaninchen mit einer rechtzeitigen zweiten Morphininjektion noch am Leben zu erhalten.

Ich muß betonen, daß es im großen und ganzen nicht immer leicht war, genau die Adrenalindosis zu treffen, die imstande war im Verlaufe von einigen Stunden die Morphinwirkung ganz aufzuheben, ohne dabei eine Adrenalinintoxikation hervorzurufen.

Bei den Dosierungsversuchen hat sich ergeben, daß ein Kaninchen um so weniger empfindlich gegen Morphin und um so

Tabelle 6.

Kaninchen »D« (2450 g).

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute	Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,55		120	12,5		60
11	0,03 g Morphin		12,8		52
	intravenös		12,9	0,1 mg Adrenalin	
11,15		28	12,12		80
11,17	0,1 mg Adrenalin		12,15		60
	intravenös		12,18		51
11,20		100	12,37	0,1 mg Adrenalin	
11,23		120		intravenös	
11,25		80	12,40		80
11,30	0,1 mg Adrenalin		12,45		56
	intravenös		12,50		45
11,33		100	12,55	0,1 mg Adrenalin	
11,35		82		intravenös	
11,38		53	12,58		90
11,40	0,1 mg Adrenalin		1,5		75
	intravenös		1,10		60
11,42		94	1,15	0,1 mg Adrenalin	
11,45		79		intravenös	
11,47		60	11,18		96
11,49	0,1 mg Adrenalin		11,25		75
	intravenös		11,30		80
11,52		84	11,40		110
11,55		70	2		120
11,59	0,1 mg Adrenalin		3		152
	intravenös		4		180
12,1		80	4,15		Exitus

empfindlicher gegen Adrenalin zu sein scheint, je frequenter sein normaler Atmungstypus ist.

Während z. B. für ein Kaninchen, das normalerweise 180 Atemzüge pro Minute machte, schon 0,5 mg Adrenalin intravenös genügten, um im Verlaufe von einigen Stunden die Wirkung von 0,03 g Morphin aufzuheben, waren für ein anderes Kaninchen, das normalerweise nur 80 Atemzüge pro Minute machte, kaum 1,8 mg Adrenalin für den gleichen Zweck genügend.

Was die oft befürchteten Gefahren der intravenösen Adrenalininjektionen anlangt, so ging bei meinen Versuchen im direkten Anschluß an eine intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin kein einziges Tier zugrunde. Allerdings möchte ich nicht behaupten, daß

das Verhalten der Tiere bei diesen Injektionen ebenso indifferent war wie bei den intramuskulären.

Manche Kaninchen neigten z. B. im Anschluß an die intravenösen Injektionen von 0,1 mg Adrenalin ihren Kopf etwas auf die Seite, und sie machten dabei den Eindruck, als ob sie Kopfschmerzen bekommen hätten und ihren Kopf nicht mehr aufrecht halten können.

Daß aber die intravenösen Adrenalininjektionen bei richtiger Dosierung als direkt lebensrettend sich erweisen können, während beim gleichen Fall eine intramuskuläre Injektion versagen würde, möge folgendes Versuchsbeispiel zeigen:

Tabelle 7.

Kaninchen »E« (1850 g).

Versuch 1 (27. XII. 12)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,15		100
10,20	0,03 g Morphin intravenös	
10,25		0
10,30		0
10,33		0
10,35	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,37		0
10,40		14
10,45		14
10,50	0,1 mg Adrenalin intravenös	
10,55		14
11	0,1 mg Adrenalin intravenös	
11,3		16
11,10		15
11,12	0,15 mg Adrenalin intravenös	
11,17		18
11,27	0,15 mg Adrenalin intravenös	
11,34		25
11,40	0,2 mg Adrenalin intravenös	
11,45		35
11,55	0,2 mg Adrenalin intravenös	
12		32
12,10	0,2 mg Adrenalin intravenös	
12,15		37
2		55
3		61
4		58
5		60
6		75

Versuch 2 (30. XII. 12)

Zeit Uhr	Injektion	Zahl der Atemzüge pro Minute
10,5		100
10,10	0,03 g Morphin intravenös	
10,15		9
11,15		8
12,15		9
2		11
3		14
4		
5		15
6		17
		Am 31. XII. morgens wurde Kaninchen »E« im Stall tot gefunden

Wir sehen also, daß bei Kaninchen »E« (Tabelle 7, Versuch 1), das am 27. XII. um 10,20 Uhr morgens 0,03 g Morphin bekam, Atmungsstillstand eintrat, der etwa 13 Minuten dauerte.

Mit Ausnahme des noch ganz trägen Cornealreflexes waren alle übrigen Reflexe schon erloschen, und das Tier war nahe am Exitus. Um 11,33 Uhr bekam es nach dem 13 Minuten langen Atmungsstillstand einen Krampfanfall. Um 10,35 Uhr wurde ihm 0,1 mg Adrenalin intravenös injiziert.

Um 10,37 Uhr war die Atmung noch immer 0, und erst um 10,40 Uhr, also 5 Minuten nach der Adrenalininjektion, begann das Tier ganz unerwartet zu atmen, und es machte 14 Atemzüge pro Minute.

Die intravenösen Adrenalininjektionen wurden bis 12,10 Uhr vormittags fortgesetzt, bis also das Tier im ganzen 1,3 mg Adrenalin bekommen hat. Am Ende des Versuches machte Kaninchen »E« schon 75 Atemzüge pro Minute statt der normalen Zahl 100.

Am zweiten Versuchstage (am 30. XII.) bekam Kaninchen »E« um 10,10 Uhr morgens 0,03 g Morphin allein. Der Verlauf der Intoxikation schien diesmal schon nicht mehr so akut zu sein wie am 27. XII: es trat kein Atmungsstillstand ein, sondern lediglich eine Reduktion auf 9 Atemzüge pro Minute.

Aber trotz dieser schon zustande gekommenen Morphingewöhnung blieb die Atmung des Kaninchens »E« im Verlaufe der ganzen Versuchszeit sehr langsam, und das Tier wurde am nächsten Morgen im Stall tot gefunden.

XVI.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität Lemberg.

(Direktor: Prof. Dr. L. Popielski.)

Über die giftigen Eigenschaften der Organextrakte[1]).

Von

Dr. Fr. Czubalski,

Assistent des Institutes.

Die Frage über die Giftigkeit der Organe ist eine der am meisten verlockenden in der ganzen Physiologie und Pathologie des Menschen. Mit dem Begriffe der Giftigkeit der Organe ist die Ansicht verbunden, daß unter gewissen Umständen die giftigen Körper der Organe ins Blut gelangen und Intoxikationserscheinungen hervorrufen können. Das ist also die in der Pathologie so sehr verteidigte Erscheinung der Autointoxikation des Organismus. Als nun heute die Anaphylaxie an die Tagesordnung kam, begann man die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks mit der Wirkung der Organextrakte zu identifizieren und auf diese Weise die Ursache des anaphylaktischen Shocks in den giftigen Körpern des Organismus zu suchen. In der Tat wurde in den Extrakten aus den Organen ein Körper gefunden [Popielski[2]), Modrakowski[3]),

---

1) Als meine Arbeit schon vollendet war, erschien in der Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Band XVIII, Heft 2, S. 163 die Arbeit von Dr. S. Ichikawa. Ichikawa kommt in bezug auf das Verhalten der Blutgerinnbarkeit in vivo und in vitro unter dem Einflusse der Organauszüge zu derselben Schlußfolgerung wie ich. Diese Übereinstimmung in dem Erweisen der Tatsache von zwei verschiedenen Autoren hat wichtige Bedeutung.

2) Popielski, Über die physiologische Wirkung von Extrakten. Arch. f. die ges. Physiologie Bd. 128, 1909; derselbe und Panek, Chem. Untersuch. über das Vasodilatin. Ebenda Bd. 128.

3) Modrakowski, Über die Identität des blutdr. Kör. m. d. Vasodil. Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 133, 1910.

Studzinski[1]), Czubalski[2])], das von Popielski Vasodilatin genannt wurde, welches, ins Blut eingeführt, Erscheinungen hervorruft, die mit den Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks identisch sind. Diese Erscheinungen wurden einer genauen physiologischen Analyse unterworfen, welche dieses sehr komplizierte Bild auf zwei Grunderscheinungen, und zwar: Blutdruckerniedrigung und Gerinnungsunfähigkeit des Blutes zurückführte.

In den Fällen, in welchen der Blutdruck unter dem Einfluß des Vasodilatins, in Gestalt der Organextrakte, des Pepton-Witte oder der Verdauungsprodukte anderer Eiweißkörper (Kasein, Ovalbumin) fast auf Null fällt, erfolgt der Tod in wenigen Minuten ($1^1/_2$—2 Minuten), oft bei Konvulsionserscheinungen, die durch Gehirnanämie hervorgerufen werden. Der Mechanismus der giftigen Wirkung der Organe ist in diesen Fällen ganz klar. Wir kennen wohl den todbringenden Körper, als auch alle den Tod begleitenden Erscheinungen. Aber außer diesem Mechanismus der giftigen Wirkung der Organe gibt es einen zweiten, der durch eine ganze Reihe von Autoren [Cesa Bianchi[3]), Dold, Ogata[4]) und Champy und Gley[5]), Roger[6]), Izar[7]), Aronson[8]) u. a.] beschrieben wurde.

Diese Autoren weisen deutlich darauf hin, daß in ihren Untersuchungen in den Blutgefäßen diffuse Gerinnsel auftreten, also eine der unter dem Einfluß des Vasodilatins sich entwickelnden Ungerinnbarkeit des Blutes direkt entgegengesetzte Erscheinung. Es war also nötig, zu erklären, warum dieselben Organe zwei so entgegengesetzte Wirkungserscheinungen darbieten. Vor allem lenkt die von Popielski hervorgehobene Tatsache die Aufmerksamkeit auf sich, daß das Vasodilatin aus fein zerriebenen Organen oder aus den aus Organen herausgedrückten Säften gewonnen wird. Popielski sagt,

---

1) Studzinski, Über die den Blutdr. herb. Wirkung der Neb. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 65, 1911.

2) Czubalski, Über d. Einf. des Darmes. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 121, 1908 und Über den Einf. von Kurare. Ebenda Bd. 133, 1910.

3) Cesa Bianchi, Pathologica, T. 3 und Arch. ital. de biologie. T. 58, F. II, 1912, S. 187.

4) H. Dold und Sagio Ogata, Weitere Studien über wäss. Org. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 13, H. 6, S. 667.

5) Chr. Champy et E. Gley, C. r. Soc. biol. T. 70, 1911.

6) Roger, Toxic. des extr. pulm. Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol. Nr. 1, 1911.

7) G. Izar, Zur Kenntnis der toxischen Wirkung normaler Org. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 16, 5—6. H., 1913.

8) Hans Aronson, Über die Giftwirkung normaler Org. und Muskelextrakte. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 6, 1913.

daß, um das Vasodilatin zu erhalten, das Organ zerquetscht, zerrieben werden soll, damit die das Vasodilatin enthaltenden Zellen zerrissen, beschädigt werden. Wenn wir aber das Organ in kleinere oder größere Stücke zerschneiden und dann mit Salzsäure übergießen, erhalten wir kein Vasodilatin. Die oben genannten Autoren verfertigten ihre Auszüge auf 0,9% NaCl in der Weise, daß sie die Organe nicht zermalmten, sondern in große Stücke zerschnitten. Die auf diese Weise gewonnene trübe, blutige Flüssigkeit, führten sie ohne vorheriges Kochen oder irgendwelche chemische Bearbeitung den Tieren (hauptsächlich den Kaninchen) ins Blut ein. Es hat sich nun gezeigt, daß solche Extrakte die Gerinnbarkeit des Blutes in außerordentlicher Weise befördern und in entsprechender Dosis eingeführt, nach 1—2 Minuten in den Blutgefäßen zahlreiche Gerinnsel und dadurch den Tod des Tieres hervorrufen. Infolge von so verschiedener Wirkung der Organextrakte, gemäß ihrer Zubereitung, war es nötig die Giftigkeit der Organe genauer Untersuchung zu unterwerfen.

Meine Untersuchungen habe ich an zehn Kaninchen und fünf Hunden durchgeführt. Die Extrakte habe ich aus den Lungen der Ochsen, Kaninchen und Hunde zubereitet. Die gewöhnliche Methode der Zubereitung des Extraktes beruhte darauf, daß ich die auf Stücke mittlerer Größe zerschnittene frische Lunge mit der physiologischen NaCl-Lösung im Verhältnis 1:1 übergossen habe; nach 16—20 Stunden habe ich die Flüssigkeit abgegossen und den Tieren ins Blut eingeführt. Hier muß sogleich bemerkt werden, daß das wirksame Extrakt erst nach einer mehr als zwei Stunden dauernden Extraktion gewonnen wird. Ich will meine Aufmerksamkeit zuerst der Wirkung der Extrakte auf Kaninchen wenden.

Da das Verhalten der Kaninchen bei letalen Dosen des Auszuges in allen Fällen dasselbe war, will ich, um die Wiederholung zu vermeiden, nur einen Versuch genau beschreiben, die übrigen Versuche aber will ich kurz in der Tabelle 1 angeben.

Tabelle 1.

Das Versuchstier	Ins Blut wurde eingeführt	Wirkung auf das Kaninchen
1. 6. V. 1913 Kaninchen 2550 g	10 ccm Auszug aus den Kaninchenlungen nach zweistündiger Extraktion.	Das Kaninchen lebt
2. 7. V. 1913 Kaninchen 2500 g	10 ccm Auszug aus den Kaninchenlungen nach 20stündiger Extraktion	†
3. 10. V. 1913 Kaninchen 3000 g	10 ccm Auszug aus den gänzlich ausgespülten Lungen	†

Das Versuchstier	Ins Blut wurde eingeführt	Wirkung auf das Kaninchen
4. 13. V. 1913 Kaninchen 2600 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen nach Schüttelung mit Kaolin.	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Salzsäure bereitet	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm gekochten Auszuges aus den Lungen mit NaCl bereitet	Das Kaninchen lebt
	4. 10 ccm Auszug aus den gänzlich ausgespülten Lungen (der Auszug stand während 96 Stunden auf Eis)	†
5. 14. V. 1913 Kaninchen 1900 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Tierkohle geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Talk geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm Auszug aus den Lungen mit Kartoffelstärke geschüttelt.	†
6. 14. V. 1913 Kaninchen 2500 g	1. 10 ccm Auszug aus den Lungen, die in Stücken während 2—4 Minuten gekocht wurden	Das Kaninchen lebt
	2. 10 ccm Lungenauszug nach dem Durchlassen durch das Berkefeldsche Filter	Das Kaninchen lebt
	3. 10 ccm Lungenauszug mit Granaten und Sand geschüttelt	Das Kaninchen lebt
	4. 10 ccm Lungenauszug	Erst nach acht Minuten †
7. 21. V. 1913 Kaninchen 2600 g	10 ccm Lungenauszug nach Schüttelung mit Granaten und Sand	Nach zwei Minuten †
8. 21. V. 1913 Kaninchen 2000 g	1. 9 ccm gekochten Lungenauszug	Das Kaninchen lebt
	2. 9 ccm Lungenauszug nach Schüttelung mit Tierkohle	Das Kaninchen lebt
	3. 9 ccm Lungenauszug nach zweimaliger, fünf Minuten dauernder Schüttelung mit Reisstärke	†
9. 27. V. 1913 Kaninchen 2500 g	1. 12 ccm 5%iges Pepton-Witte	Das Kaninchen lebt
	2. Nach 2 Minuten 40 Sekunden wurden 10 ccm Lungenauszug eingeführt.	†

Versuch vom 13. V. 1913.

Kaninchen von 2600 g Gewicht. Die linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden.

$4^h 50'$. Es wurden in die Vena jugularis 10 ccm Auszug aus den Lungen eines Ochsen eingeführt.

$4^h 50' 21''$ Gerinnsel in der mit dem Kymographion verbundenen Kanüle.

$4^h 50' 45''$ Das Kaninchen wird sehr unruhig.
$4^h 51' 03''$ Das Kaninchen entleert den Harn und Stuhl.
$4^h 51' 14''$ Das Kaninchen schreit.
$4^h 51' 23''$ Pupillen ad maximum erweitert.
$4^h 51' 37''$ Schwerer lauter Atem.
$4^h 52' 40''$ Kornealreflexe aufgehoben, das Kaninchen hört auf zu atmen.

Sektion: Das Herz arbeitet. In der unteren Hohlvene, der Pfortader und in den Lungenvenen große Gerinnsel; in der oberen Hohlvene schwimmende Gerinnsel, teilweise flüssiges Blut.

Die angeführten Erscheinungen: Erweiterung der Pupillen ad maximum, Konvulsionen, Entleerung des Harns und des Kots, weisen zweifellos darauf hin, daß das Kaninchen wegen Erstickung zugrunde gegangen ist. Die Ursache der Erstickung liegt in den zahlreichen, den Blutkreislauf unmöglich machenden Gerinnseln in den Venen.

Es war ferner nötig, zu entscheiden, ob die giftigen Körper in den Auszug aus dem Gewebe des Organes selbst oder aus dem in ihm enthaltenen Blute bezüglicherweise Lymphe übergehen. Zu diesem Zweck habe ich einen Lungenlappen des Ochsen vermittels einer in die Lungenvene eingeführten Kanüle möglichst genau mit Wasser durchgespült. Nach dem Durchspülen war die Lunge ganz weiß. Aus dieser Lunge bereitete ich in gewöhnlicher Weise einen Auszug und führte diesen am 10. V. 1913 einem Kaninchen von 3 kg Gewicht in der Menge von 10 ccm in die Vene ein. Nach 2—3 Minuten erfolgte unter den gewöhnlichen Erscheinungen der Tod. Bei der Sektion wurden zahlreiche große Gerinnsel in den Venen gefunden.

Aus dieser Tatsache folgt, daß der giftige Körper in den Auszügen nicht aus dem Blute stammt. Ferner hat es sich gezeigt, daß das Kochen die giftige Wirkung der Auszüge zerstört. Besonders wichtig ist es, daß nach dem Schütteln des Auszuges mit Kaolin, mit pulverisierter Tierkohle, Talk, die Giftigkeit verschwindet. Nach dem Übergang durch das Berkefeldsche Filter ist die Wirkung des Extraktes bedeutend schwächer. Der Auszug auf $\frac{N}{10}$ Cl aus zerschnittenen Lungen tötet das Kaninchen ebenfalls nicht. Dagegen hebt das lange Schütteln mit kleinen Granaten, Sand, Kartoffel- und Reisstärke, wie auch mit Kasein die Giftigkeit nicht auf. Der auf Eis sogar 96 Stunden gehaltene Auszug verliert ebenfalls nichts von seiner Giftigkeit.

Da der Tod des Kaninchens nach der Einführung frischer Auszüge aus den Organen infolge der im Leben in den Gefäßen entstandenen Gerinnsel erfolgt, war es interessant zu untersuchen,

wie sich die Giftigkeit der Auszüge verhalten werde, wenn wir dem Kaninchen vordem ins Blut Körper, die die Gerinnbarkeit herabsetzen, einführen. Zu solchen Versuchen benützten Dold und Ogata[1]) Hirudin, durch dessen vorherige Einführung die Tiere vor der giftigen Extraktwirkung geschützt werden. In meinen Versuchen hat das Pepton-Witte, welches, wie bekannt, die Ungerinnbarkeit des Blutes bei Kaninchen nicht bewirkt, trotz der Behauptung Aronsons die todbringende Wirkung des Auszuges nicht aufgehoben. Ich will hier den Versuch vom 27. V. 1913 anführen.

Das Kaninchen von 2500 g Gewicht. Die linke A. carotis wird mit dem Kymographion verbunden. Das Blut wird aus der rechten A. iliaca genommen. Es werden die Körper in die V. jugularis eingeführt.

Das normale, ins Probierglas genommene Blut gerinnt nach 6′30″.
12^h 29′50″. Es wurden 10 ccm 5%iges Pepton-Witte eingeführt.
12^h 32′30″. Es wurden 10 ccm Lungenauszug eingeführt.
12^h 35′. Tod des Kaninchens unter den gewöhnlichen Erscheinungen.

Bei der Sektion wurden sehr große Gerinnsel in den Lungenvenen, in den beiden Hohlvenen und in der Pfortader gefunden.

Die durch Aronson beobachtete Tatsache, daß der giftige Auszug, mit 5 ccm 10%igem Pepton-Witte gemischt, seine Wirkung verliert, läßt sich durch die Verminderung der Konzentration des Auszuges erklären. In meinen Versuchen mit Kaninchen habe ich eine, auch durch andere Autoren angegebene Erscheinung bemerkt. Diese Erscheinung beruht darauf, daß man durch die Einführung der Auszüge mit verminderter Giftigkeit, das Kaninchen immunisieren kann. Es ist dies also eine von den französischen Autoren »Skeptophylaxie« oder »Tachyphylaxie« genannte Immunitätserscheinung.

Versuch vom 14. V. 1913.

Kaninchen von 2500 g Gewicht.

6^h 02′01″. Es wurden 10 ccm des durch das Berkefeldsche Filter durchgelassenen Lungenauszuges in die Halsvene eingeführt.

Das Kaninchen verhält sich ganz normal.

6^h 24′. Es wurden 10 ccm des mit Granaten und Sand geschüttelten Auszuges eingeführt.

Das Kaninchen ist beunruhigt, dann beruhigt es sich und verhält sich ganz normal.

Versuch vom 21. V. 1913.

Kaninchen von 2600 g Gewicht.

11^h 04′. Es wurden in die V. jugularis 10 ccm mit Granaten und Sand geschüttelten Auszuges eingeführt.

1) Dold u. Ogata, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 14, 1. H., S. 138, 1912.

$11^h 06'$—$11^h 07'$. Tod des Kaninchens unter gewöhnlichen Erscheinungen; bei der Sektion große Gerinnsel in den Lungenvenen, beiden Hauptvenen und in der Pfortader.

In dem Versuche vom 14. V. wurde das Kaninchen durch einen wenig giftigen, durch ein Berkefeldsches Filter durchgelassenen Auszug gegen die Extraktwirkung von normaler Giftigkeit, wie dies der Versuch vom 21. V. zeigt, immunisiert.

II.

Ich gehe nun zum folgenden Teile der Versuche über. Es handelt sich dabei darum, ob man aus den Lungen ebenso wie aus anderen Organen Vasodilatin erhalten kann und um das physiologische Verhältnis des Vasodilatins zu dem in den Gefäßen Gerinnsel hervorrufenden Lungenextrakt. Da das Kaninchen auf die Wirkung des Vasodilatins zu wenig empfindlich ist, mußte ich diesen Teil meiner Untersuchungen an Hunden durchführen.

Vor allem überzeugte ich mich davon, daß der Hund nach Einführung ins Blut des gewöhnlichen, frischen Lungenauszuges mit 0,9 % NaCl unter denselben Erscheinungn wie das Kaninchen zugrunde geht, worauf folgender Versuch hinweist:

15. V. 1913. Hund von 6,5 kg Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden.

$1^h 34'$. Es wurden 30 ccm des Auszuges aus zerschnittenen Lungen des Ochsen mit NaCl in die rechte Vena femoralis eingeführt.

$1^h 34' 40''$. Gerinnsel in der Kanüle.

$1^h 35' 00''$. Konvulsionen, Erweiterung der Pupillen.

$1^h 36' 00''$. Fehlen der Kornealreflexe, schwerer Atem.

$1^h 38' 00''$. Apnöe.

Sektion. — Das Herz arbeitet; in den Lungenvenen, beiden Hauptvenen und in der Pfortader große Gerinnsel.

Zur Erhaltung des Vasodilatins habe ich die Lungen genau mit Sand zerrieben und sie mit $\frac{N}{10}$ HCl im Verhältnis 1 : 1 übergossen. Mit diesem Auszuge habe ich nach der Neutralisierung desselben folgenden Versuch ausgeführt.

10. V. 1913. Hund von 9 kg Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden. Die linke A. femoralis zur Blutentnahme abpräpariert.

Tabelle 2.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg-Säule	Gerinnbarkeit des Blutes	Bemerkungen
12h 18′	58,0	Das entnommene Blut Nr. 1 (normales) gerann nach 11′	
12h 30′	58,0		Es wurden 20 ccm des Auszuges aus zerriebenen Lungen des Ochsen mit N/10 HCl eingeführt u. neutralisiert
12h 30′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 2 gerann nach 30″	
12h 30′ 39″	17,5		
12h 31′ 20″		Das entnommene Blut Nr. 3 gerann nach 12′ 40″	
12h 36′ 50″	27,5	Das entnommene Blut Nr. 4 gerann gar nicht	
12h 47′ 10″	29,0	Das entnommene Blut Nr. 5 gerann gar nicht	
12h 49′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 6 gerann gar nicht	
12h 50′ 30″		Das entnommene Blut Nr. 7 gerann gar nicht	
1h 07′	28,0		Es wurden 40 ccm frischen Lungenauszuges d. Ochsen mit NaCl eingeführt
1h 07′ 50″	20,0		
1h 07′ 50″	24,5	Das entnommene Blut Nr. 8 gerann gar nicht	
1h 08′ 10″		Das entnommene Blut Nr. 9 gerann gar nicht	
1h 10′ 10″	28,0	Das entnommene Blut Nr. 10 gerann gar nicht	
1h 11′ 10″		Das entnommene Blut Nr. 11 gerann gar nicht	
3h 23′ 00″	34,5	Das entnommene Blut Nr. 12 gerann gar nicht	
3h 30′			In d. Probiergläsern Nr. IV—XII Trennung des Blutplasma von den roten Blutkörperchen; das Blut gerann gar nicht

Der obere Versuch weist darauf hin, daß man bei entsprechender Vorbereitung auch aus den Lungen, ähnlich wie aus einem jeden anderen Organe, Vasodilatin mit seiner typischen Wirkung und zwar rapider und langdauernder Blutdrucksenkung und ausgesprochener Ungerinnbarkeit des Blutes, erhalten kann. Wenn wir jetzt im Stadium des niedrigen Blutdruckes und der Gerinnungsunfähigkeit des Blutes dem Hunde eine für ihn giftige Dose frischen Lungenextraktes mit NaCl einführen, so erträgt das der Hund ohne irgendwelche schädliche Folgen. Diesen Versuch habe ich mit Vasodilatin in Gestalt des Pepton-Witte wiederholt.

21. V. 1913. Hund von 5500 g Gewicht. Die rechte A. femoralis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der linken A. femoralis wurde das Blut genommen.

Tabelle 3.

Zeit	Mittlerer Blutdruck in mm Hg-Säule	Bemerkungen
11h 50′ 00″	72,0	Das entnommene Blut Nr. 1 gerann nach 9′.
12h 03′ 30″	72,0	Es wurden 9 ccm 5%iges Pepton-Witte in die V. femoralis eingeführt.
12h 04′ 15″	21,0	
12h 05′ 40″		Es wurde das Blut Nr. 2 entnommen.
12h 07′ 40″		» » » » » 3 »
12h 15′ 00″		» » » » » 4 »
12h 16′ 00″	12,5	Es wurden 40 ccm frischen Auszuges aus zerschnittenen Lungen auf 0,9% NaCl, in die V. femoralis eingeführt.
12h 17′ 40″		Es wurde das Blut Nr. 5 entnommen.
12h 18′ 40″	50,5	
12h 22′ 30″		» » » » » 6 »
12h 31′ 00″		» » » » » 7 »
12h 40′ 00″		In den Probiergläsern Nr. 2 bis Nr. 7 Trennung des Blutplasma. Das Blut blieb flüssig.

Aus diesen Versuchen folgt es unwiderleglich, daß das Vasodilatin beim Hunde die Ungerinnbarkeit des Blutes hervorruft, und ihn dadurch vor der giftigen Wirkung frischer Organextrakte schützt.

Zur genaueren Analyse dieser Erscheinungen habe ich noch zwei Versuche ausgeführt.

27. V. 1913. Hund von 9,5 kg Gewicht. A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der A. femoralis wurde das Blut in die Probiergläser genommen.

4h 40′. Das entnommene Blut gerann nach 9′ 40″.

4h 53′ 40″. Es wurden 20 ccm frischen Lungenauszuges mit NaCl in die V. femoralis eingeführt.

4^{h} 53′ 45″. Das entnommene Blut gerann nach 5′ 45″.

4^{h} 53′ 50″. Das entnommene Blut gerann nach 25″.

4^{h} 54′. Es wurden 15 ccm 5⁰/₀iges Pepton-Witte eingeführt. Der Blutdruck fiel von 70,5 mm Hg-Säule auf 26 mm Hg-Säule.

4^{h} 54′ 05″. Das entnommene Blut gerann nach 25″.

4^{h} 54′ 30″. Das entnommene Blut gerinnt gar nicht.

5^{h} 04′ 25″. Das entnommene Blut gerinnt gar nicht.

In diesem Versuche habe ich getrachtet, mich zu überzeugen, inwiefern der frische Auszug aus den Lungen, dem Hunde ins Blut in einer Menge eingeführt, welche das Tier nicht tötet, sondern nur einen Zustand erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes hervorruft, die Wirkung des später eingeführten Vasodilatins ändert. Es zeigt sich, daß das Pepton-Witte dem Hunde, in der Zeit, als das in die Eprouvette genommene Blut bereits nach 2 Sekunden gerann, eingeführt, wie gewöhnlich die für das Vasodilatin typische Wirkung mit Blutdrucksenkung und Blutungerinnbarkeit bewirkt.

Den folgenden Versuch habe ich in der Weise ausgeführt, daß ich dem Hunde ein Gemisch des frischen Lungenauszuges mit NaCl in letaler Dosis, mit Vasodilatin in Gestalt des 5⁰/₀igen Pepton-Witte in einer stets starke Wirkung hervorrufenden Menge, eingeführt.

28. V. 1913. Hund von 7,5 kg Gewicht. Die linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der A. femoralis wurde das Blut genommen.

Tabelle 4.

Zeit	Blutdruck in mm Hg-Säule	Bemerkungen
5^{h} 45′	64,0	Das entnommene Blut Nr. 1 gerann nach 12′.
6^{h} 06′ 45″	64,0	Es wurden 51 ccm Mischung (40 ccm frischen Auszuges aus den Lungen + 11 ccm 5⁰/₀iges Pepton-Witte) in die V. femoralis eingeführt.
6^{h} 07′ 00″		Das entnommene Blut Nr. 2 gerann nach 40″.
6^{h} 07′ 15″	22,0	» » » » 3 » » 2′ 55″.
6^{h} 07′ 50″		» » » » 4, ein loses großes Gerinnsel nach 2′ 50″.
6^{h} 08′ 50″	65,5	Das entnommene Blut Nr. 5, ein loses kleines Gerinnsel nach 3′, der Rest des Blutes flüssig, dieser Zustand bleibt bis zur Fäulnis ohne Veränderung.
6^{h} 09′ 30″	65,5	Entnommen Blut Nr. 6 } Um 8 Uhr abends dieses Tages
6^{h} 20′ 15″		» » » 7 } Trennung des Plasma; das Blut
6^{h} 42′ 20″		» » » 8 } blieb bis zur Fäulnis flüssig.
6^{h} 44′ 00″	64,5	Es wurden 40 ccm frischen Lungenauszuges auf NaCl eingeführt.
6^{h} 44′ 20″	39,0	Das entnommene Blut Nr. 9 gerinnt gar nicht.
6^{h} 44′ 42″	66,5	
6^{h} 45′ 10″	66,5	» » » » 10 gerann nach 19′ 50″.
6^{h} 46′ 20″	66,5	» » » » 11 gerinnt gar nicht.

Aus dem obigen Versuche zeigt es sich, daß der frische Lungenauszug den Hund nicht tötet. Die Wirkung des Vasodilatins in solcher Mischung ist aber eine etwas andere, als bei der Einführung des Vasodilatins selbst. Der Unterschied beruht hauptsächlich auf dem Verhalten des Blutdruckes. In dem Versuche vom 28. V. fiel der Blutdruck nach Einführung des Vasodilatins und des Pepton-Witte wie gewöhnlich bedeutend herab, und zwar von 64 mm Hg-Säule auf 22 mm, doch kehrte er nach 2 Minuten zur normalen Höhe zurück und erhielt sich auf dieser Höhe bis zum Ende des Versuches. Dieselbe Menge des Pepton-Witte (1,5 ccm 5%iger Lösung auf 1 kg Körpergewicht), dem Hunde ins Blut, ohne Hinzugabe des Lungenauszuges eingeführt, ruft eine lange anhaltende Blutdrucksenkung hervor. In dem Versuche z. B. vom 21. V. 1913, wo dem Hunde von 5½ kg Körpergewicht bei einem Drucke von 72 mm Hg-Säule 9 ccm 5%ige Pepton-Wittelösung eingeführt wurde, betrug der Blutdruck noch nach 12 Minuten 30 Sekunden 12,5 mm Hg-Säule.

Die Änderungen in der Blutgerinnbarkeit verliefen bei der Einführung einer Mischung des Lungenauszuges mit dem Pepton-Witte in etwas anderer Weise, als nach dem Pepton-Witte selbst. Das Pepton selbst ruft 30 Sekunden nach der Einführung gänzliche Ungerinnbarkeit des Blutes hervor; in unserem Versuche gerann aber das nach 15 bzw. nach 30 Sekunden entnommene Blut schneller als unter normalen Umständen, und es gaben noch Nr. 4, nach 1 Minute 5 Sekunden genommen, ja sogar Nr. 5, nach 2 Minuten 5 Sekunden, teilweise Gerinnsel; erst die späteren Portionen nach 2 Minuten 45 Sekunden und später genommen, gerannen gar nicht mehr. Hier muß ich noch die Tatsache hervorheben, daß der frische Lungenauszug, in einer Menge von 30 ccm, im Stadium der gänzlichen Ungerinnbarkeit des Blutes eingeführt, vorübergehend die Gerinnbarkeit erhöhte: Portion Nr. 10, 70 Sekunden nach der Einführung entnommen, gerann nach 19 Minuten 50 Sekunden; Nr. 11 gerann dagegen gar nicht.

Der ausgeführte Versuch hat eine große Bedeutung hinsichtlich des Mechanismus der Vasodilatinwirkung[1]). Vasodilatin bewirkt, wie bekannt, in vitro die Ungerinnbarkeit des Blutes nicht. Die Erscheinungen der Wirkung des Vasodilatins nach seiner Einführung ins Blut hängen nicht von ihm selbst, sondern von neuen Körpern, die sich unter dem Einfluß des Vasodilatins im Organismus bilden, ab. Wie Popielski gezeigt hat, bilden sich unter dem Einfluß des ins

---

1) Popielski, Die Ungerinnbarkeit des Blutes und Pepton Witte. Zeitschrift für Immunitätsforsch. u. exper. Therapie. Bd. XVIII, H. 5, 1913, S. 542.

Blut eingeführten Vasodilatins Körper, die einerseits die Ungerinnbarkeit des Blutes, andererseits die Erniedrigung des Blutdruckes bewirken. Meine Versuche bestätigen das. In dem angeführten Versuche sank der Blutdruck 30 Sekunden nach der Einführung, die gänzliche Ungerinnbarkeit des Blutes trat aber erst nach 2 Minuten 45 Sekunden, also in einer Zeit, wo der Blutdruck bereits normal war, auf.

III.

Aus den Untersuchungen, hauptsächlich Morawitzs, ist es bekannt, daß frische Auszüge aus den Organen die Gerinnbarkeit des Blutes auch in vitro fördern. Es war aber nun von Wichtigkeit, nachzuweisen, in welchem Verhältnis die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro zu der Gerinnbarkeit in vivo steht. Mit anderen Worten, ob wir, wenn wir die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro kennen, daraus einen Schluß ziehen können, wie der gegebene Auszug in vivo wirken wird.

Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5.

Versuch über den Einfluß der Lungenauszüge auf die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro.

Datum und Nummer des Versuches	Quantität und Qualität des mit dem Blute im Probierglas gemischten Körpers	Nach welcher Zeit gerann das Blut	Wirkung des im Probierglas versuchten Körpers auf das Kaninchen in vivo
14. V. 1913 Kaninchen von 2 500 g Gewicht	1. Normales Blut (6 ccm)	11′ 00″	
	2. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm Blut	20″	+
	3. 1 ccm Auszug aus während 2—4′ gekochten Lungen + 6 ccm Blut	2′ 45″	keine Wirkung
	4. 1 ccm Lungenauszug mit Granaten und Sand geschüttelt + 6 ccm Blut	30″	+
I.	5. 1 ccm Lungenauszug mit Granaten, Sand und Kaolin geschüttelt + 6 ccm Blut	10′ 40″	keine Wirkung
	6. 1 ccm Lungenauszug nach Durchführen durch ein Berkefeldsches Filter + 6 ccm Blut	1′ 35″	keine Wirkung
	7. 1 ccm Lungenauszug nach dem Kochen und Filtern + 6 ccm Blut	5′ 05″	keine Wirkung
	8. 1 ccm Lungenauszug nach dem Schütteln mit Kasein + 6 ccm Blut	45″	+

Datum und Nummer des Versuches	Quantität und Qualität des mit dem Blute im Probierglas gemischten Körpers	Nach welcher Zeit gerann das Blut	Wirkung des im Probierglas versuchten Körpers auf das Kaninchen in vivo
21. V. 1913	Normales Blut (6 ccm)	4′ 30″	
Kaninchen von 2000 g Gewicht	1. 1 ccm Lungenauszug nach kurzdauerndem Schütteln mit Tierkohle + 6 ccm Blut	25″	+
	2. 1 ccm Lungenauszug nach 5′ dauerndem Schütteln mit Tierkohle + 6 ccm Blut	2′ 25″	keine Wirkung
II.	3. 1 ccm gekochten und gefilterten Lungenauszuges + 6 ccm Blut	1′ 40″	keine Wirkung
	4. 1 ccm Lungenauszug nach 5′ dauerndem Schütteln mit Reismehl + 6 ccm Blut	40″	+
27. V. 1913	1. Normales Blut gerinnt nach	9′ 40″	
Hund von 9,5 kg Gewicht	2. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm Blut gerinnt nach	25″	+
	3. 1 ccm 5%ige Pepton-Witte-Lösung + 6 ccm Blut	7′ 50″	
	4. 1 ccm Lungenauszug + 1 ccm 5%iges Pepton-Witte + 6ccm Blut	30″	
III.	5. 1 ccm Lungenauszug + 6 ccm ungerinnbaren Blutes eines unter dem Einfluß des Vasodilatins (Pepton-Witte) stehenden Hundes	gerinnt gar nicht	

Aus diesen Versuchen folgt, daß auf Kaninchen erst solche Auszüge tödlich wirken, nach deren Hinzugabe das Blut nach 25—45 Sekunden gerinnt. In den Fällen, in welchen das Blut nach 1 Minute 35 Sekunden oder später gerinnt, zeigen die Auszüge keine Wirkung. Diese Tatsachen können in den Untersuchungen über die Giftigkeit der Organextrakte benützt werden, ohne dieselben dem Tiere einführen zu müssen. Unzweifelhaft ist die Thrombokinase sowohl in den Auszügen vorhanden, die nach 25—30—45 Sekunden, wie auch in denjenigen, die nach 1 Minute 35 Sekunden die Gerinnung des Blutes hervorrufen. Wenn die Thrombokinase in vivo wirken sollte, so möchte sie als Ferment ein tödliches Gerinnsel in den Gefäßen des Tieres auch in dem Falle hervorrufen, in welchem das Gerinnsel nach 1 Minute 35 Sekunden auftrat (normal gerann das Blut nach 11 Minuten).

Da in diesem letzten Falle der Tod nicht erfolgte, muß man schließen, daß die Thrombokinase nicht die Ursache der Gerinnsel ist, sondern andere in den Auszügen enthaltene Körper. Da nun die Auszüge nach dem Kochen, Schütteln mit Kaolin, mit Tierkohle, ihre giftige Wirkung verlieren, muß man nach Roger annehmen, daß diese Körper nicht wie Fermente, sondern wie Eiweißkörper wirken, die beim Zusammentreffen mit den Blutkörperchen der Adsorption, dem Ansammeln an der Oberfläche der Körperchen unterliegen, was zur Bildung der Gerinnsel führen kann. Wenn wir nun die Auszüge vor der Einführung ins Blut der Wirkung solcher Körper, wie Kaolin, Kohle, welche deutliche Adsorptionseigenschaften besitzen, unterwerfen und auf diese Weise die Auszüge von den Eiweißkörpern befreien, so verlieren dieselben ihre giftige Wirkung. In diesem Falle hängt die Giftigkeit der Auszüge von ihren physikalischen Eigenschaften, von einem gewissen physikalischen Zustand der in die Auszüge während der Wirkung des 0,9%igen NaCl auf zerschnittene Teile des Organs gelangenden Eiweißkörper. Die Giftigkeit der Auszüge hängt nicht von β-Imid, wie dies einige Autoren annehmen, ab, was aus dem Verhalten des Kaninchens β-Imid gegenüber, z. B. in folgendem Versuche, ersichtlich ist.

27. V. 1913. Den Versuch habe ich an einem Kaninchen von 2500 g Körpergewicht ausgeführt. Linke A. carotis ist mit dem Kymographion verbunden; rechte A. femoralis ist zum Entnehmen des Blutes abpräpariert.

Normales Blut gerann nach 6′ 30″.

11^h 36′ 35″. Es wurde 1 ccm frischer 0,1%iger β-Imidlösung eingeführt. Der Blutdruck stieg von 68 mm Hg-Säule auf 97,5 mm Hg.

Das um 11^h 58′ 30″ entnommene Blut gerann nach 8′.

Das Kaninchen verhält sich ganz normal.

Dieser Versuch weist klar daraufhin, daß die Wirkungen des β-Imid und der Organextrakte gänzlich verschieden sind.

Schlüsse: 1. Auszüge mit Wasser, 0,9% NaCl, $\frac{N}{10}$ HCl, aus zerriebenen Organen, enthalten das Vasodilatin.

2. Auszüge mit 0,9% NaCl aus in Stücke zerschnittenen Organen enthalten Körper, welche bei der Einführung ins Blut Gerinnsel in den Venen hervorrufen, was zur Erstickung des Tieres führt.

3. Auszüge aus in Stücke zerschnittenen Organen fördern die Gerinnbarkeit des Blutes nicht nur in vivo, sondern auch in vitro.

4. Nur solche Auszüge, welche in vitro die Gerinnung des Blutes nach 25—45 Sekunden hervorrufen, sind für das Tier tödlich.

5. Die, in ihrer Wirkung geschwächten Auszüge rufen, dem

Tiere ins Blut eingeführt, bei demselben einen bald vorübergehenden Zustand der Immunität gegen letale Dosen des normal giftigen Auszuges, hervor.

6. Körper, die Adsorptionseigenschaften besitzen, wie Kaolin, Tierkohle usw., mit den Auszügen geschüttelt, oder das Durchlassen des Extraktes durch das Berkefeldsche Filter, vermindern oder heben gänzlich die Wirkung der Auszüge auf.

7. Die in den Auszügen enthaltenen Körper, welche die Gerinnbarkeit des Blutes fördern, sind Eiweißkörper.

8. Diese Körper wirken auf das Blut wahrscheinlich nicht als Fermente, sondern als Eiweißkörper, die beim Zusammentreffen mit den roten Blutkörperchen der Adsorption, dem Ansammeln auf der Oberfläche der Körperchen unterliegen, was zu Gerinnseln führt.

XVII.

Aus dem Pathologischen Institut des Auguste Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg.
(Prosektor: Dr. Hart.)

Über Jodschädigungen der Hoden.

Von
Dr. **Leo Adler.**

(Mit 1 Tafel III/IV.)

In einer kurzen Mitteilung im Physiologischen Zentralblatt (1. November 1913) konnte ich von dem Einfluß berichten, den gewisse Jodeiweißverbindungen auf das Wachstum junger Batrachierlarven sowie auf die Entwicklung ihrer Keimdrüsen haben. Ich konnte ferner mitteilen, daß diese und andere Jodverbindungen die Hoden und wahrscheinlich auch die Ovarien von Säugetieren in ihrer physiologischen Tätigkeit herabsetzen in dem Sinne, daß jodbehandelte Männchen unfähig werden, unbehandelte Weibchen zu schwängern und daß andererseits jodbehandelte Weibchen von unbehandelten Männchen nicht geschwängert werden können. Ich deutete damals schon an, daß ich anfangs diese Hemmung der Keimdrüsenfunktion für eine sekundäre Erscheinung hielt, hervorgerufen wahrscheinlich durch eine Hyperfunktion anderer endokriner Drüsen, wie das beispielsweise bei Basedow oder nach Injektionen von Mammaextrakten (Schiffmann und Vystavel[1]) beschrieben ist. Es mußte aber ungewiß gelassen werden, ob dementsprechend die Art der Jodbindung von wesentlichem Einfluß sei.

Über die Versuche an den Amphibienlarven werde ich demnächst an anderer Stelle ausführlich berichten. Die Versuche über die Beeinflussung der Ovarien durch Jod sind noch nicht zum Abschluß

---

1) Schiffmann und Vystavel, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 7.

gelangt, hauptsächlich deshalb, weil die Feststellung der Follikelverhältnisse jedesmal ganze Reihen von Serienschnitten erfordert. Doch kann ich heute schon erwähnen, daß meine ursprüngliche Vermutung richtig war: es finden sich hier den Hoden völlig analoge Veränderungen. Da das Hodenmaterial inzwischen aber vollständig und ungeahnt groß geworden ist, will ich heute über die Hodenveränderungen nach Jodverabreichung berichten.

Um zunächst kurz den Gedankengang meiner Versuchsanordnung zu erwähnen, so war an Amphibienlarven, die 3 Monate in Peptonum jodatum- und Natrium jodoalbuminatum-Lösungen gelebt und sich dabei recht gut entwickelt hatten, aufgefallen, daß die Keimdrüsen sich keineswegs dem körperlichen Wachstum entsprechend entwickelt hatten, sondern daß sie völlig rudimentär geblieben waren. Das gleichmäßige Verhalten der ganzen Kultur mußte damals schon jeden Verdacht, es könne sich um zufällige Erscheinungen handeln, ausschließen. Nun hatte es sich damals um Temporarialarven gehandelt, und die Kultur bestand aus lauter sogenannten indifferenten Individuen. Bei der Schwierigkeit, bei diesen zu sicherer Entscheidung zu kommen, vor allem aber bei dem jugendlichen, von der Geschlechtsreife noch weit entfernten Alter der Tiere, versuchte ich die gleichen und andere Jodpräparate an Meerschweinchen und Kaninchen. Ich konnte aber damals keine anatomischen Veränderungen an den Keimdrüsen feststellen und beschäftigte mich deshalb mit der Frage, ob dieselben etwa eine funktionelle Änderung im Sinne einer Hemmung erfahren würden. So konnte ich damals eine unzweifelhafte Sterilität sowohl auf seiten der männlichen, wie auch auf seiten der weiblichen Versuchstiere beobachten. Als nunmehr höhere Joddosen verabreicht wurden, konnte ich eine hochgradige Herabsetzung der Spermatogenese in den Hoden verzeichnen.

Im folgenden möchte ich nun zunächst die wichtigsten Deckungsprotokolle mitteilen. Hierbei scheinen mir aber einige Bemerkungen über das Liebesleben der Kaninchen (nur von diesen will ich der Einheitlichkeit und allzu kleinen Anzahl der Meerschweinchenversuche wegen berichten) am Platze.

Es ist selbstverständlich, daß zu Konzeptions- und Deckungsversuchen nur ausgewachsene Individuen verwendet werden dürfen. Am geeignetsten sind Tiere, die bereits einige Male erfolgreich gedeckt haben. Nun ist zweifellos, daß es nicht genügt, ein Weibchen einfach mit einem Männchen zusammenzubringen und nach einiger Zeit bei Nichteintreten einer Gravidität von einer Sterilität zu sprechen. Es kommt vor — und vor allem im Winter —, daß sich die Tiere oft wochenlang nicht begatten. Anderer-

seits wissen wir durch die Untersuchungen von Regaud und Dubreuil[1]), daß bei Kaninchen durch einen Koitus eine Ovulation hervorgerufen wird und wie selten ein solcher Koitus nicht von einer Gravidität gefolgt ist. Trotzdem ist aber der sicherste Decktermin zur Erzielung einer Schwangerschaft der kurz nach dem Werfen. Die Tiere nehmen bald nach der Geburt den Bock von neuem an und werden dann fast regelmäßig wieder gravid. Erfolgt aber keine Befruchtung, so kann infolge sexueller Reize (Koitus) nach einiger Zeit wieder eine Ovulation hervorgerufen werden, spontan tritt aber erst nach etwa 35 Tagen eine neuerliche Brunst ein. — Infolgedessen habe ich möglichst darauf geachtet, daß zu den Deckungsversuchen immer entsprechende Weibchen zur Verfügung standen, was bei der großen Menge unserer Zuchttiere nicht schwer war. In Berücksichtigung der Tatsache, daß bei Röntgenschädigungen der Hoden die produzierten und in den Ausführungswegen reservierten Samenfäden lange Zeit intakt bleiben, habe ich zur Entleerung dieser Samenfäden das Versuchstier stets erst ein anderes Tier decken lassen. Dann erst wurde das jodbehandelte Kaninchen mit der ihm bestimmten Partnerin zusammengebracht. Hierbei habe ich in allen Fällen den einmaligen, fast stets aber den wiederholten Koitus selbst beobachtet. Die Tiere blieben jedesmal noch einige Zeit, manchmal auch wochenlang zusammen. Wurden die männlichen Tiere nunmehr nicht mehr mit Jod behandelt, so konnte man aus dem eventuellen Niederkunftstermin des Weibchens einigermaßen sicher ersehen, wann das Männchen wieder deckungsfähig war. So können mit ziemlicher Sicherheit Zufälligkeiten ausgeschlossen werden. — Bei dieser Versuchsanordnung hat sich gezeigt, daß der Koitus mit dem ersteren Weibchen nur in einer ganz kleinen Anzahl von Fällen ein anderes Resultat ergab als der Koitus mit dem zweiten Tier. Es war äußerst selten, daß das erste Tier gravid wurde, wenn das zweite nicht konzipierte. Wir werden auf diese Erscheinung noch zurückkommen. Aber wir können schon jetzt konstatieren, daß die bereits produzierten Samenfäden in derselben Weise von Jod beeinflußt werden, wie dies bei den samenbildenden Zellen der Fall ist.

Deckungsversuche.

Versuch 1.

Kaninchen von 3400 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,2 g Peptonum jodatum subkutan (in Wasser gelöst). Wohlbefinden. Am 5. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es dann 3 Wochen zusammenbleibt.

Resultat: Am 5. Juli kam es nicht zu einer Konzeption. Aus dem Wurftermin des später gravid gewordenen Weibchens ergibt sich, daß das jodbehandelte Kaninchen erst nach 18 Tagen wieder zeugungsfähig ist.

1) Regaud und Dubreuil, zitiert nach Pottet, Annal. de Gynécol. et d'obstétrique 1910.

Versuch 2.

Kaninchen von 2810 g Gewicht bekommt vom 1.—5. Juli 1913 täglich 0,4 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 7. Juli deckt es wiederholt ein Weibchen, mit dem es bis Anfang August zusammenbleibt.

Resultat: Am 7. Juli trat keine Konzeption ein. Das jodbehandelte Kaninchen ist erst nach 22 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 3.

Kaninchen von 2680 g Gewicht bekommt vom 8.—12. Juli 1913 täglich 0,5 g Peptonum jodatum subkutan. Wohlbefinden. Am 14. Juli deckt es dreimal ein Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen war am 14. Juli zeugungsunfähig. Da die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert wurden, war nicht feststellbar, wie lange diese Sterilität dauerte.

Versuch 4.

Kaninchen von 3000 g Gewicht bekommt vom 14.—18. Juli 1913 täglich subkutan 0,25 g Natrium jodo-albuminatum. Wohlbefinden des Versuchstieres. Am 19. Juli deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das Weibchen wurde am 19. Juli nicht schwanger. Das jodbehandelte Männchen wurde erst nach 15 Tagen wieder zeugungsfähig.

Versuch 5.

Kaninchen von 3100 g Gewicht bekommt vom 10.—14. Juli 1913 täglich subkutan 2,0 g Natrium jodo-albuminatum. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 150 g. Das Tier wird zeugungsunfähig und ist es noch nach 2 Monaten.

Versuch 6.

Kaninchen von 2840 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich 0,5 g Jodvasogen (10%ig) subkutan. Schnell vorübergehende Abmagerung um 150 g. Am 22. September deckt es mehrmals ein weibliches Tier.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 22. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 6 Wochen.

Versuch 7.

Kaninchen von 2950 g Gewicht bekommt vom 22.—26. September 1913 täglich 0,3 g Jodvasogen (10%ig) subkutan. Wohlbefinden. Am 29. September deckt es ein unbehandeltes Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Kaninchen ist zeugungsunfähig. Am 10. bzw. 15. Oktober werden die Hoden zur histologischen Untersuchung exstirpiert.

Versuch 8.

Kaninchen von 3120 g Gewicht bekommt vom 18.—28. September täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 2 % Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 220 g.

Resultat: Das Tier ist noch nach 2 Monaten zeugungsunfähig.

Versuch 9.

Kaninchen von 3200 g Gewicht bekommt vom 22.—29. September 1913 täglich subkutan 2,0 g Lugolscher Lösung mit 3 % Jod. Hierbei vorübergehende Abmagerung um 140 g.

Resultat: Das Tier ist noch Anfang Dezember zeugungsunfähig.

Versuch 10.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 1,5 g Peptonum jodatum. Das Tier wiegt nach diesen Injektionen nur noch 2800 g. Am 28. September Gewicht 2900 g. Am 30. September wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 30. September zeugungsunfähig und ist es noch nach 9 Wochen.

Versuch 11.

Kaninchen von 3500 g Gewicht bekommt vom 15.—20. September 1913 täglich subkutan 2 g Peptonum jodatum. Gewicht am 20. September 3300 g, das am 30. September wieder auf der früheren Höhe ist. Am 3. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Am 3. Oktober war das Versuchstier zeugungsunfähig und ist es noch nach 8 Wochen.

Versuch 12.

Kaninchen von 2790 g Gewicht bekommt vom 8.—18. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 19. Oktober Koitus mit unbehandelten Weibchen.

Resultat: Das Versuchstier ist am 19. Oktober zeugungsunfähig, während es nach 5 Tagen ein anderes Tier schwängert, das zur rechten Zeit acht gesunde und normal sich entwickelnde Junge wirft.

Versuch 13.

Kaninchen von 2980 g Gewicht bekommt vom 20.—30. Oktober 1913 täglich subkutan 0,5 g Kalium jodatum. Am 31. Oktober wiederholter Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es tritt keine Gravidität ein.

Versuch 14.

Kaninchen von 3160 g Gewicht bekommt vom 3.—14. November 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 15. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Das jodbehandelte Tier war am 15. November zeugungsunfähig, während es nach 6 Tagen ein anderes Weibchen schwängerte.

Versuch 15.

Kaninchen von 2920 g Gewicht bekommt vom 13.—29. Oktober 1913 täglich subkutan 2,0 g Kalium jodatum. Am 29. Oktober Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat Gravidität ein. Das geschwängerte Weibchen warf am 26. November acht gesunde Junge.

Versuch 16.

Kaninchen, 3020 g wiegend, bekommt vom 5.—12. November 1913 täglich subkutan 1,5 g Kalium jodatum. Am 12. November Koitus mit unbehandeltem Weibchen.

Resultat: Es trat keine Gravidität ein.

Wenn wir die in diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse zusammenstellen, so bekommen wir folgende Übersicht:

Versuchs-nummer	Behand-lungsdauer in Tagen	Menge pro die	Mittel	Resultat	Bemerkungen
1	5	0,2	Jodpepton	18 Tage steril	
2	5	0,4	»	22 Tage steril	
3	5	0,5	»	steril (Zeit?)	
10	6	1,5	»	noch nach 9 Wch. steril	Vorübergehende Abmagerung und Appetitlosigkeit (10, 11)
11	6	2,0	»	noch nach 8 Wch. steril	
4	5	0,25	Natr. jodoalbum.	15 Tage steril	
5	5	2,0	Natr. jodoalbum.	noch nach 2 Mon. steril	Vorübergehende Abmagerung
7	5	0,3	Jodvasogen 10%ig	steril (Zeit?)	
6	6	0,5	Jodvasogen 10%ig	noch nach 6 Wch. steril	Vorübergehende Abmagerung (6, 9)
9	8	2,0	Lugol mit 2% Jod	noch nach 2 Mon. steril	
8	11	2,0	Lugol mit 3% Jod	noch nach 2 Mon. steril	
12	11	0,5	Kal. jodat.	4 Tage steril	
13	11	0,5	»	steril (Zeit?)	
16	8	1,5	»	steril (Zeit?)	
14	12	2,0	»	5 Tage steril	
15	17	2,0	»	keine Sterilität	

Wir sehen, daß wir durch die Jodeiweißverbindungen in allen Fällen eine Sterilität erzeugen konnten, deren Dauer ungefähr parallel geht der verabreichten Jodmenge. Ebenso regelmäßig gelang die Sterilisierung durch Jodvasogen (10%ig) und Lugolsche Lösung (mit 2—3% Jodgehalt), wogegen Jodkali nicht immer (selbst in sehr hohen Dosen) und nur auf kurze Zeit die Fortpflanzungstätigkeit zu hemmen imstande war. Im Anfang der Versuche, wo immer nur Jodeiweißverbindungen verabreicht wurden, war, wie oben schon angedeutet, im Hinblick auf deren Wirksamkeit daran gedacht worden, ob die Hemmung der Keimdrüsenfunktion nicht auf dem Umwege über die Schilddrüse zustande komme. Wir brauchen in dieser Beziehung ja nur daran zu denken, daß der Morbus Basedowii relativ häufig mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Sterilität verbunden ist. So fand beispielsweise Chrustalew[1]) vor allem in den Ovarien Basedowkranker regressive Metamorphose nebst Untergang der spezifischen Eierstockelemente. Farner[2]) beobachtete ein Abnehmen der Zahl der Primordialfollikel, welche Pettavel[3]) oft gar nicht mehr vorfand. Buschan[4]) endlich berichtet von einige Male beobachteter Hodenatrophie bei Morbus Basedow. Auf einen noch direkteren Zusammenhang zwischen Thyreoidea und Fortpflanzungstätigkeit weisen die Beobachtungen Bleibtreu's[5]) und Monterosso's[6]) hin, die durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz Sterilität bzw. Degeneration der samenbildenden Zellen erzeugen konnten.

So war trotz des Fehlens irgendwelcher Analogien daran gedacht worden, daß vielleicht dennoch bestimmte Jodeiweißverbindungen eine Hyperfunktion der Thyreoidea erzeugen könnten. Schon die Ergebnisse der Deckungsversuche ließen aber Zweifel an der Richtigkeit dieser Anschauung entstehen. Die deshalb vorgenommenen zahlreichen histologischen Hodenuntersuchungen der mittels der verschiedenen Jodpräparate behandelten Tiere sollen zeigen, wie die Jodwirkung zu erklären ist.

Hodenuntersuchungen.

Über die Art der Untersuchungen ist nur weniges zu sagen. Die Hoden wurden in toto in Müller-Formol fixiert und nach der

1) Chrustalew, Russky Wratsch 1913, Nr. 1.
2) Farner, Virchows Archiv 1896, 143.
3) Pettavel, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1912, 116.
4) Buschan, G., Eulenburgs Realenzyklopädie IV. Aufl., Bd. 2, S. 282.
5) Bleibtreu, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1.
6) Monterosso, B., Arch. de Biolog. 1913, Bd. 28.

Fixierung erst in Scheiben zerschnitten. Geschieht dies vor der Fixierung, so quellen die durchschnittenen Tubuli aus der Schnittfläche heraus, und es entstehen Bilder, die die Beurteilung des Zwischengewebes sehr schwer machen. Von jedem Hoden wurden stets viele Stellen untersucht und die Schnitte durch die Längsachse des Organs gelegt. Hierbei wurde kein besonderer Wert darauf gelegt, die Gegend des Rete testis zu treffen, wogegen jedesmal in einer Anzahl von Scheiben der Nebenhoden getroffen wurde. Die einzelnen Scheiben wurden in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zur Färbung wurde im allgemeinen Hämatoxylin-Eosin verwandt. Nur in einzelnen Fällen wurde die Weigertsche Elastin- und die van Gison-Färbung benutzt.

Die Hodenuntersuchungen wurden vorgenommen an 32 Kaninchen. Die große Anzahl der Versuchstiere was deshalb notwendig, weil einmal verschiedene Jodverbindungen geprüft werden sollten, dann aber vor allem deshalb, weil der Einfluß der verschiedenen Dosierung der einzelnen Präparate zu beobachten war. Zu diesem Zwecke wurden fast stets die beiden Hoden des Versuchstieres zu verschiedenen Zeiten exstirpiert. Wie wir hier erwähnen wollen, fanden wir im Gegensatz zu den Feststellungen Ribbert's[1]), daß die einseitige Kastration keine Hypertrophie des restierenden Testikels verursacht, zumal bei den kurzen Intervallen, die wir zwischen die Kastrationstermine legten. Wir finden uns hier in vollkommener Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Nothnagel[2]) und Kyrle[3]). So gelangten im ganzen 60 verschiedene Hoden zur Untersuchung, zu denen noch einzelne Hoden der bereits erwähnten Versuchstiere kommen.

Versuch 17.

Kaninchen von 3100 g Gewicht bekommt an sieben aufeinander folgenden Tagen subkutan je 2,0 g Pepton. jodat. (= 0,3 g Jod pro die). Das Tier wiegt am achten Tage nur noch 2900 g, während es nach weiteren 8 Tagen sein ursprüngliches Gewicht wieder erreicht hat. Am fünften Tage Exstirpation des linken, am achten Tage Exstirpation des rechten Hodens.

Rechter Hoden.

Derselbe ist makroskopisch auf Kaffeebohnengröße reduziert. Er ist dem Volumen nach nur etwa $^1/_5$ so groß wie ein Normalhoden. Auf dem Schnitt ist die durch die einzelnen Tubuli bedingte, normalerweise wie

1) Ribbert, Virchows Archiv 1890, 120.

2) Nothnagel, Zeitschr. f. klin. Med. 11.

3) Kyrle, J., Sitzungsber. d. K. Akademie f. Wiss. Wien 1911, 120, Abt. 3.

granuliert aussehende Schnittfläche homogen und vollkommen glatt. Im Nebenhoden eine weißlich-schleimige Masse, die auch nicht die Reste eines Samenfadens mehr erkennen läßt. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens ergibt folgendes:

Fast auf dem ganzen Schnitt finden wir dasselbe Bild: Die einzelnen quer und längs getroffenen Hodenkanälchen sind wesentlich gegen die Norm verengt. Ihr Querschnitt beträgt schätzungsweise $^1/_3$-$^1/_4$ eines normalen Kanälchens. Die Basalmembran ist stellenweise ein wenig verdickt. Vor allem sieht man dies deutlich, wenn man Stellen betrachtet, wo mehrere Kanälchen zusammenstoßen und wo sich, wie wir weiter unten sehen werden, die Zwischenzellen zu Haufen gelagert haben. Wir werden auf diese Stellen noch zurückkommen. Eine ganz wesentliche Veränderung bieten die samenbildenden Zellen dar. Um es gleich vorwegzunehmen, sind diese fast vollkommen zerstört. Von gut erhaltenen Spermatiden und Spermatocyten ist an keiner Stelle etwas zu sehen. An den wenigst geschädigten Kanälchen — solche sind nur verschwindend selten — sieht man im Kanälchenlumen Riesenzellen liegen, die offenbar den von Maximow[1]) beschriebenen Bildungen nach Hodenverletzungen entsprechen. Das Aussehen dieser Riesenzellen ist ein recht verschiedenes. Die Peripherie dieser Zellen ist fast nirgends kreisrund, sondern man sieht einander gegenüberliegende Einkerbungen. Die Kerne, deren Anzahl zwischen drei und acht schwankt, liegen überall fast vollkommen zentral. An anderen Stellen wieder sieht man sie fast völlig ineinander übergehen, an wieder anderen Stellen bilden sie einen einzigen tiefblauen, scholligen Chromatinklumpen. In demselben Maße, wie die Kerne verklumpen, läßt sich eine Reduktion des Protoplasmaleibes beobachten. Stellenweise ist von den Resten eines solchen überhaupt nichts mehr zu sehen. Wenn man an diesem Präparat die Entstehung dieser Riesenzellen auch nicht genau verfolgen kann, so scheint der Bildungsmodus doch schon hier der von Kyrle[2]) bei Röntgenschädigungen beschriebenen Art der Riesenzellbildung zu entsprechen. — Die Zerstörung der samenbildenden Zellen ist eine derartig große, daß man nur jedesmal vermutungsweise aussprechen kann, aus welcher Zellart eine solche Riesenzelle hervorgegangen ist. Zwischen ihnen sieht man an einzelnen Stellen Reste von Zellen, denen man überhaupt nicht mehr ansehen kann, wie ihre ursprüngliche Gestalt war. Ihre Kerne zeigen die letzten Stadien der regressiven Metamorphose, und der Protoplasmaleib ist fast nirgends mehr erkenntlich. An anderen Stellen wieder sieht man nur mehr Chromatinschollen frei im Kanälchenlumen liegen. Reste von Samenfäden sieht man nirgends mehr. Das Kanälchenlumen wird vielmehr nur ausgefüllt von blaßrosaroten, amorphen, fädigen, redikulärartig verlaufenden Massen.

Etwas weniger hochgradig als bei den Spermatiden und Spermatocyten ist der Zerstörungsvorgang bei den Spermatogonien. Auch diese sind nirgends mehr intakt. Doch sieht man sie fast überall deutlich der Form und Lage nach in der Peripherie des einzelnen Kanälchens. Die Kerne zeigen wieder alle regressive Metamorphosestadien. Neben Karyo-

---

1) Maximow, Zieglers Beiträge z. path. Anatomie 1899, Bd. 26.

2) Kyrle, a. a. O.

rhexis und Karyolysis fallen vor allem pyknotische Kerne auf. Fast überall kann man das Protoplasma sich als winzigen Saum um den Zellkern ziehen sehen. — Die der Basalmembran aufsitzenden regelmäßigen, mehr rundlichen als zylindrischen Sertolizellen sind überall unversehrt. Sie sind — wie das im Hinblick auf ihr Verhalten bei Röntgenschädigungen betont werden soll — vollkommen intakt, und von einer Wucherung kann nirgends die Rede sein.

Ganz wesentlich verändert aber sind die Zwischenzellen. Während man solche beim normalen Kaninchenhoden nur sehr spärlich findet, sind dieselben hier außerordentlich vermehrt. Vor allem an den Stellen, wo drei Kanälchen oder mehrere zusammenstoßen, sieht man sie in großen Haufen gewuchert und die Kanälchen etwas auseinandergedrängt. Aber auch zwischen zwei Kanälchen, dieselben gleichsam umspinnend, sieht man Interstitialzellen sich ausbreiten. Ganz spärlich und nur nach langem Suchen findet man ganz feine bindegewebige Fäserchen zwischen diesen Zellen eingelagert. Wie Kyrle schon bei Röntgenschädigungen gefunden hat, sind die Interstitialzellen auch hier der Basalmembran der Kanälchen außerordentlich innig angelagert. Bei starker Abblendung kann man diese aber deutlich intakt den einzelnen Tubulus umschließen sehen. Im übrigen ist das Aussehen der Zwischenzellen ein vollkommen normales. Vor allem konnten weder Zelleinschlüsse noch vermehrter Pigmentreichtum gegenüber der Norm jemals gefunden werden. Trotz genauester Untersuchung an einer großen Anzahl von Schnitten konnten ferner in diesem Hoden Zwischenzellenmitosen niemals gefunden werden. Das sei schon hier betont; aber wir werden auf diese Frage später noch zurückkommen. Bemerkenswert erscheint noch der relative Blutreichtum des Hodens zu sein. Überall zwischen den Kanälchen, vor allem dort, wo sich die Interstitialelemente zu größeren Haufen gesammelt haben, aber auch häufig zwischen zwei Einzelkanälchen, sieht man strotzend gefüllte Gefäße verlaufen. Stellenweise sieht man fünf und mehr Kapillaren dicht nebeneinander das Zwischengewebe durchziehen.

Der Nebenhoden ist vollkommen frei von Samenelementen, die normaliter denselben in ungeheurer Menge füllen. In einzelnen Kanälchen jedoch sieht man die Lumina erfüllt von den verschiedensten Zerfallsprodukten. Neben länglichrunden, schollenartigen, rosaroten Plättchen finden wir Kerntrümmer der verschiedensten Art, zwischen denen blauschwarze, verklumpte Kernreste der oben beschriebenen Riesenzellen besonders auffallen. — Alles in allem finden wir also hochgradige Zerstörung des Hodens, die sich im wesentlichen äußerst im Zugrundegehen der samenbildenden Zellen und in Wucherung der Interstitialelemente.

Linker Hoden.

Der linke Hoden, der drei Tage vor dem soeben beschriebenen exstirpiert worden war, ist etwa bohnengroß. Auf dem Schnitt findet sich jene soeben beschriebene Homogenisierung hier nur angedeutet. Mikroskopisch ergibt sich folgendes:

Man kann deutlich morphologische Unterschiede wahrnehmen zwischen den zentralen und peripheren Partien des Hodens. Ganz allgemein zeigen

die peripher gelegenen Kanälchen des Hodens ringsherum eine viel weitergehende Veränderung als die zentral gelegenen. Jedoch finden sich auch im Zentrum unter fast vollkommen intakten Kanälchen bereits solche mit Zerstörungserscheinungen. Sie erreichen aber nirgends so hohe Grade, wie wir sie in der Peripherie beobachten können.

Wenn wir zunächst die am wenigsten geschädigten Kanälchen betrachten, so finden wir hier nur ein Sistieren der Spermiogenese. Die meisten Kanälchen aber zeigen viel weitergehende Zerstörungsprozesse. Hier sind es vor allem die Spermatiden, welche in nichts mehr an normales Verhalten erinnern. Das Protoplasma ist unförmig aufgequollen, und in ihm sehen wir kleinere und stellenweise auch größere Hohlräume, welche ihm ein zerklüftetes Aussehen geben. Weit auffallender aber sind die Veränderungen am Kern. Abgesehen von allen möglichen Zeichen der regressiven Metamorphose finden wir auch hier wieder riesenzellartige Bildungen, deren verschiedene Entstehungsstadien man deutlich erkennt. An einzelnen Stellen sieht man verschiedene Zellen nah aneinandergerückt, an anderen wieder sieht man, wie die Zellen konfluieren und so noch durch Einkerbungen des Protoplasmarandes erkennen lassen, daß sie aus mehreren Zellen entstanden sind. Die anfangs peripher stehenden Kerne rücken immer mehr zentralwärts, wo sie schließlich vollkommen verschmelzen. Jetzt aber ist auch das Protoplasma immer mehr reduziert, und so sehen wir stellenweise nur mehr tiefblaue, fast schwärzliche, an gefärbten Kalk erinnernde Elemente die Reste der Riesenzellen darstellen. Solche sehen wir oft fünf bis sechs in einem einzelnen Kanälchen. Aus der Lage derjenigen Riesenzellen, welche noch im Anfang ihres Entstehens sind, kann man leicht erkennen, daß dieselben aus zugrunde gegangenen Spermatiden entstanden sind.

An den Kanälchen, wo nun der Zerstörungsprozeß noch etwas weitergegangen ist, sieht man auch regressive Metamorphose der Spermatocyten. Wir finden hier wiederum Pyknose, Karyorhexis und Karyolysis am Kern nebst Aufquellung und Zerklüftung des Protoplasmas, wir finden aber auch wiederum riesenzellartige Bildungen. Wie schon oben, kann man auch hier noch aus der Lage einigermaßen auf die Genese der entstandenen Riesenzellen schließen. Je mehr wir uns im einzelnen Kanälchen der Basalmembran zuwenden, desto geringer werden die Veränderungen. Die Spermatogonien zeigen fast durchweg normales Verhalten, nur hin und wieder sieht man eine Aufquellung des Protoplasmaleibes mit vakuolärer Zerklüftung. Veränderungen am Kern sind nur eben angedeutet.

Die Betrachtung der Kanälchengrundmembran ergibt nichts Besonderes. Ebenso lassen die Sertolischen Zellen überall pathologische Veränderungen vermissen. Auch das Zwischengewebe weicht in keiner Weise von der Norm ab. Manchmal scheint es, als ob die Zwischenzellen eine leichte Vermehrung erfahren hätten; diese erreicht aber niemals erwähnenswerte Grade.

Im Nebenhodenausstrich finden wir nirgends lebende Spermatozoen. Das einzige, was uns auffällt, sind schattenhafte, kaum färbbare Zelltrümmer, zwischen denen oft dunkelblaue amorphe Massen, die offenbar dem Kern der zugrunde gegangenen Zellen und der oben beschriebenen und hierher transportierten Riesenzellen entsprechen, auffallen.

Versuch 18.

Das Versuchstier wurde mit Jodipin behandelt. Deshalb ist es nötig, einige Worte über dieses Jodpräparat vorauszuschicken. Jodipin ist bekanntlich ein Additionsprodukt von Jod und Sesamöl, und wir wissen aus den Untersuchungen von Goldzieher und Molnâr[1]) sowie von v. Korányi[2]), daß im Sesamöl Cholin enthalten ist. Andererseits hat Werner[3]) gezeigt, daß es durch Verabreichung von Cholinsalzen gelingt, Hodenveränderungen zu erzeugen, welche den durch Röntgenstrahlen erzeugten sehr ähnlich sind. Es entsteht die Frage, ob durch Jodipinmedikation nicht etwa eine Cholinwirkung erzeugt wird. Demgegenüber ist aber zu bemerken, daß die im Sesamöl enthaltenen Cholinmengen viel zu gering sind, als daß sie in dieser Beziehung in Betracht gezogen werden könnten. Andererseits aber verdanke ich einer Mitteilung der Merckschen Fabrik die Aufklärung, daß bei der Aufreinigung des Rohjodipins das Cholin wahrscheinlich zerstört wird. Ist auch so die Annahme einer Cholinwirkung unwahrscheinlich, so habe ich doch zwei Versuchskaninchen in entsprechenden Dosen mit Sesamöl behandelt. Die Tiere nahmen beträchtlich an Gewicht zu, aber von einer Veränderung der Hoden habe ich nirgends etwas erkennen können. Über den Versuch selbst ist folgendes zu sagen:

Kaninchen von 3110 g Gewicht bekommt vom 17. X. bis 6. XI. im ganzen 80 ccm Jodipin sukbutan. Vollkommen normales Verhalten des Tieres. Gewicht nunmehr 3220 g. Linksseitige Kastration. Darauf wird das Tier weiter behandelt bis zum 2. XII. In dieser Zeit bekommt es im ganzen nachmals 50 ccm Jodipin. Am 2. XII. Exstirpation des restierenden Hodens. Wiederum vollkommen normales Verhalten; Gewicht unverändert.

Linker Hoden.

Der Hoden ist ein wenig kleiner und etwas weicher als normal. Im Nebenhodenausstrich finden sich ganz vereinzelt noch Samenfäden, welche aber nirgends mehr Bewegung zeigen. Hingegen finden wir massenhaft rundliche, kernlose, schattenhafte Gebilde, welche vollkommen den oben bei Versuch 17, 2 beschriebenen Gebilden entsprechen. Auch die dunkelblauschwarzen Riesenzellenreste fehlen hier nicht. Beim Schnitt durch den Hoden selbst finden wir jene oben beschriebene Homogenisierung nur mehr angedeutet. Man erkennt noch recht gut Unebenheiten, welche den einzelnen durchschnittenen Tubulis entsprechen. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Es ist unverkennbar, daß die zentralen Partien des Hodens weit weniger geschädigt sind als die peripheren. Diese zeigen nirgends mehr normales Verhalten, wogegen erstere noch eine größere Reihe relativ unversehrter Tubuli aufweisen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung sieht

1) Goldzieher und Molnâr, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7.

2) v. Korányi, Deutsch. med. Wochenschr. 1907.

3) Werner, Münchn. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15.

man, daß der Zerstörungsprozeß auch nicht annähernd den Grad erreicht, wie wir es oben unter 17 sahen. — Die weniger veränderten zentralen Kanälchen zeigen fast ausschließlich eine Veränderung nur an den Spermatiden und Spermatocyten. Wir finden hier wieder alle jene schon oben erwähnten Zerstörungen an Kern und Protoplasma. Auffallend ist aber hier besonders die hochgradige Epitheldesquamation. Wir finden in den Kanälchen große Mengen schattenhafter, rosaroter Gebilde, und wir müssen uns vorstellen, daß es sich hier um einen ganz allmählichen Zerstörungsprozeß handelt, daß die Spermatocyten eine Zeitlang immer neue Spermatiden bildeten, die dann schnell wieder dem Untergang verfielen. Zu betonen ist ferner die außerordentlich große Zahl der Riesenzellen, die hier bis ins einzelnste den von Kyrle beschriebenen Entstehungsmodus erkennen lassen. Neben diesen Riesenzellen fallen aber in diesem Präparat noch andere Riesenzellen auf, bei denen es wahrscheinlich erscheint, daß sie nicht, wie die meisten, durch Konfluenz geschädigter Zellen entstanden sind, sondern bei denen wir eine amitotische Entstehungsweise annehmen müssen. Die Spermatogonien sind fast überall intakt, nur sieht man stellenweise eine Auflockerung des Protoplasmas, und ganz vereinzelt findet man auch hier eine vakuoläre Zerklüftung.

Die peripheren Kanälchen zeigen, wie schon angedeutet, einen viel tiefergehenden Zerstörungsprozeß. Auch hier findet man Riesenzellbildungen beiderlei Art, sowie zugrunde gegangene Spermatiden und Spermatocyten. Dieselben bilden fast überall nur mehr schattenhafte Gebilde, zwischen denen man teilweise noch einzelne mehr oder weniger guterhaltene Samenfäden liegen sieht. Die Spermatogonien sind hier überall stark verändert. Wir finden auch an ihren Kernen alle Stadien der regressiven Metamorphose nebst Veränderungen am Protoplasma und begegnen Riesenzellen, die wahrscheinlich aus den Spermatogonien hervorgegangen sind. Wenigstens kann man das aus der peripheren Lage dieser Riesenzellen mit einiger Sicherheit schließen.

Die Kanälchengrundmembran ist nirgends verdickt, und die ihnen aufsitzenden Sertolischen Zellen sind vollkommen normal. Wie hier besonders betont sein mag, läßt sich nirgends eine Wucherung derselben erkennen. Auch am Zwischengewebe ergeben sich keine pathologischen Veränderungen. Nur mit Mühe findet man an einzelnen Stellen eine ganz leichte Anhäufung von Zwischenzellen; aber diese erreichen nirgends eine derartige Ausdehnung, daß man von einem pathologischen Verhalten sprechen könnte.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist der Hoden wesentlich kleiner als der zuerst exstirpierte. Vor allem ist auffallend eine gewisse Weichheit und Schlaffheit. Im Nebenhodenausstrich finden wir nirgends mehr irgendwelche Samenelemente. Lediglich rosarot gefärbte, schattenhafte Gebilde, sowie wiederum Reste der schon beschriebenen Riesenzellenkerne sind es, die wir hier finden.

Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst zeigt eine nunmehr durch den ganzen Hoden gehende mittelhochgradige Zerstörung. Die peripher tiefergehende Zerstörung, wie wir sie oben fanden, besteht hier nicht. Trotzdem lassen sich — wohl doch nicht zufällig — gerade

im Zentrum einzelne Kanälchen finden, welche nur ganz geringe Veränderungen aufweisen. Wenn wir diese besser erhaltenen Tubuli zuerst betrachten, so finden wir hier neben einem vollkommenen Aufhören der Spermiogenese eine Zerstörung der Spermatiden, während sich an den Spermatocyten noch Kernteilungsfiguren finden lassen. Fast alle übrigen Kanälchen zeigen aber wieder jene schon mehrmals beschriebene regressive Metamorphose. Wir haben hier wiederum ein Zugrundegehen der Spermatiden und der Spermatocyten, zum Teil auch der Spermatogonien, und wir finden hier wiederum alle schon beschriebenen Übergänge zu Riesenzellen. Diese sind hier ganz auffallend zahlreich und beherrschen vollkommen das Bild. So können wir hier vielleicht Stellung nehmen zu dem Entstehungsmodus derselben, wobei wir immer voraussetzen wollen, daß bei jeder Schädigung des Hodengewebes die Entstehungsweise die gleiche ist. Die von Kyrle bis ins einzelnste beschriebene Entstehungsweise können wir auch in unserem Präparat fast überall feststellen. Wir sehen, wie sich die Zellen zunächst gewissermaßen zu kleinen Haufen gruppieren, wobei sowohl Protoplasma wie Zellkern noch ziemlich gut erhalten sind. Dann sehen wir wieder Zellen, wo die Konfluenz gewissermaßen soeben erst stattgefunden hat, wo das Protoplasma zwei einander gegenüberliegende Einziehungen zeigt. Endlich sehen wir Zellen, wo 4—5 Einschnürungen das Zusammenfließen aus noch mehr Zellen erkennen lassen. Auch am Kern sehen wir deutlich jenes von Kyrle beschriebene Verhalten. Sie stehen zunächst peripherwärts, rücken dann immer mehr zusammen (jetzt kann man aus ihrer Zahl deutlich die Anzahl der konfluierenden bzw. konfluierten Zellen erkennen), bis sie vollkommen verklumpen. Inzwischen ist das Protoplasma immer kleiner geworden, an den ältesten Zellen können wir es schon gar nicht mehr erkennen, so daß der immer mehr verdichtete Kern nunmehr ganz allein wie nackt im Kanälchen liegt. Aber wie in einem früheren Präparat schon gezeigt, existieren Riesenzellen, welchen dieser Entstehungsmodus wohl schwerlich zukommt. Es erscheint unzweifelhaft, daß es sich hier wieder um amitotisch gebildete Riesenzellen handelt, wie wir solche ja in geschädigtem Gewebe sehr häufig finden.

Die Kanälchengrundmembran ist wieder unverändert; ihr sitzen vollkommen unveränderte Sertolische Zellen auf, die im Gegensatz zu dem bei Röntgenschädigungen beobachteten Verhalten hier nirgends irgendeine Wucherung zeigen. Das Interstitium ist frei von pathologischen Veränderungen. Eine Vermehrung der Zwischenzellen ist nirgends mit Sicherheit nachweisbar.

Versuch 19.

Kaninchen von 3420 g Gewicht wird vom 1.—30. Oktober 1913 mit insgesamt 100 g Jodipin behandelt. Am 30. Oktober verunglückt das Tier und stirbt. Exstirpation beider Hoden. Gewicht des Kaninchens unverändert. Makroskopisch sind die Hoden gegen die Norm nicht verändert. Sie sind von normaler Größe und Turgeszenz.

Etwas ganz Auffallendes ergibt die Untursuchung der Nebenhoden. Wir finden hier neben schattenhaften, rosarot gefärbten, vollkommen kernlosen Gebilden ganz merkwürdige Samengebilde. Wir sehen nirgends normale Spermatozoen, aber äußerst häufig beobachten wir Spermatozoen,

welche einen relativ großen Kopf und zwei oder vier Schwänze tragen. Diese Spermatozoen finden wir sämtlich in träger Bewegung. Es scheint, als ob die Köpfe dieser Samenfäden zusammengebacken wären, während die Schwänze in jeder Beziehung normales Verhalten zeigen. Diese Gebilde sind nur von kurzer Lebensdauer. Nach ganz kurzer Zeit schon wird die Bewegung immer träger, bis sie wie leblos daliegen.

Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt relativ geringgradige Veränderungen. Zwar hat die Spermiogenese fast überall aufgehört, aber sonst sind — wenigstens dem morphologischen Aussehen nach — die samenbildenden Elemente fast vollkommen intakt. Nur ganz in der Peripherie sieht man einzelne Kanälchen, bei denen man von einer Zerstörung sprechen kann. Hier haben wir neben einer hochgradigen Epitheldesquamation vor allem Zerstörungen an den Spermatiden und Spermatocyten. Wir finden hier wiederum neben vakuolärer Zerklüftung des Protoplasmas Veränderungen am Kern bis zur völligen Verklumpung. Entsprechend der beschriebenen Epitheldesquamation sehen wir aber noch manche Spermatocyten in Mitose begriffen, so daß diese also bei weitem nicht so schwer geschädigt erscheinen wie die Spermatiden. — Die Kanälchengrundmembran wie auch das Zwischengewebe zeigt überall vollkommen normales Verhalten.

Versuch 20.

Kaninchen von 3080 g Gewicht bekommt vom 25.—31. Oktober 1913 insgesamt 15 g Peptonum jodatum subkutan. Gewichtsreduktion um 150 g, welche nach 8 Tagen aber wieder eingeholt ist. Am 4. November Exstirpation beider Hoden. Sie sind makroskopisch kaffeebohnengroß. Die Blutgefäße, die in der Tunica albuginea verlaufen, sind stark gefüllt. In der Gegend des Nebenhodens besteht eine starke Fettwucherung. Der Nebenhoden enthält nur mehr eine spärliche, homogene Flüssigkeit, in der morphologische Elemente in keiner Weise mehr feststellbar sind. Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt folgendes:

Die samenbildenden Elemente sind vollkommen zerstört; von Spermien finden wir nirgends mehr eine Spur. Reste von Spermatiden, Spermatocyten und Spermatogonien sind nur noch insofern erkennbar, als wir in den einzelnen Kanälchen Trümmer von pyknotischen Kernen finden, welche in einer homogenen, fädigen, rosarot gefärbten Substanz liegen. Es scheint, als ob diese Kernreste teilweise an den Stellen, wo sie bei Lebzeiten der Zellen gelegen haben, fixiert sind, und so kann man aus ihrer Lage in einigen Fällen vermutungsweise schließen, welcher Zellform sie jedesmal angehört haben. Andererseits kann man auch aus der Struktur bzw. aus der Größe der einzelnen Trümmer manchmal Parallelen ziehen zwischen ihnen und den Zellen, aus denen sie hervorgegangen sind.

Die Kanälchengrundmembran ist an vielen Stellen deutlich verdickt, wie man es vor allem gut an nach van Gieson gefärbten Präparaten sieht. Diese Verdickung finden wir aber, wie bemerkt, nur stellenweise, und es scheint, daß sie dort vor allem ausgesprochen ist, wo drei oder mehr Kanälchen zusammenstoßen und wo in dem entstehenden Zwischenraum, wie wir sogleich sehen werden, die Zwischenzellen gewuchert sind. Die einzelnen Kanälchen selbst sind in ihrer Größe wesentlich reduziert.

Sie nehmen schätzungsweise nur mehr ein Fünftel bis ein Viertel eines normalen Kanälchens ein. Und dann fällt noch etwas auf. Man sieht, daß die Grundmembran an einzelnen Stellen gewissermaßen gefältelt ist. Es sieht aus, als ob das Kanälchen trotz seiner Verkleinerung noch zu weit wäre, den Inhalt straff umfassen zu können.

Im Vordergrund des Interesses steht bei diesem Präparat aber das Verhalten des Zwischengewebes. Wie schon angedeutet, ist dasselbe ganz wesentlich vermehrt, und wir finden das vor allem an den Stellen, wo mehrere Kanälchen zusammenstoßen. Aber von diesen Zellagern aus sehen wir ganze Züge von Zellen verlaufen, welche die einzelnen Kanälchen gewissermaßen umspinnen. So sehen wir auch zwischen zwei einzelnen Kanälchen eine drei- bis vierfache Reihe von Interstitialelementen. Es ist zweifellos, daß es sich hier um typische Interstitialzellen handelt, die epithelartig dicht nebeneinander liegen. Bei genauerem Hinsehen finden wir jedoch auch eine Vermehrung des Zwischenbindegewebes selbst. Auffallenderweise finden wir zwischen den einzelnen Kanälchen, also dort, wo relativ wenig Interstitialzellen sind, mehr und längere Bindegewebsfibrillen als zwischen den großen Zellagern. Der von einigen Autoren bei Röntgenschädigungen beobachtete Pigmentreichtum konnte niemals festgestellt werden. Wie weiterhin gleich erwähnt werden soll, konnten wir an diesem Hoden in einer großen Reihe von Präparaten niemals eine Mitose finden.

Es erscheint die Annahme berechtigt, daß in diesen Fällen die Zellen amitotisch entstanden sind.

Versuch 21.

Das Versuchstier wurde mit einer Lugolschen Lösung behandelt mit 2 % Jodgehalt. In einer Reihe von Versuchen war festgestellt worden, daß die subkutane Injektion Lugolscher Lösung sehr schlecht vertragen wird. Ich sah wiederholt schon nach kleinen Dosen Tiere plötzlich eingehen, und bei der Sektion fanden sich die typischen Zeichen einer Jodvergiftung. Ich führte diese starke Wirkung der Lugolschen Lösung auf die schnelle Resorption zurück. Aus diesem Grunde suchte ich dieselbe mechanisch zu verlangsamen, und zwar durch Zusatz von Mucilaginosis. Das Versuchstier, ein Kaninchen von 3120 g Gewicht, wurde vom 10. bis zum 30. November mit insgesamt 50 ccm folgender Lösung behandelt:

Kal. jodat.	8,0
Jod. pur.	4,0
Gummi arabic.	15,0
Aq. ad	200,0

Das Tier bekam also im ganzen 1 g Jod in 3 Wochen. Am 30. November Exstirpation des linken, am 6. Dezember Exstirpation des rechten Hodens. Am 30. November hatte das Tier um 300 g abgenommen, jedoch nach einer Woche zeigte es wieder Gewichtszunahme und völlig normales Verhalten.

Linker Hoden.

Makroskopisch ist der Hoden bis auf Kaffeebohnengröße reduziert. Die Gefäße der Tunica albuginea sind strotzend gefüllt. In der Gegend des Nebenhodens finden wir wieder eine beträchtliche Fettwucherung. Der

Ausstrich des Nebenhodens zeigt eine homogene, klebrige, etwas getrübte Flüssigkeit, welche nirgends mehr Reste von Zellelementen erkennen läßt. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Die einzelnen Kanälchen sind verkleinert bis auf etwa ein Fünftel oder ein Viertel der Norm. Die samenbildenden Elemente sind vollkommen zerstört. Wir finden die Kanälchenlumina angefüllt mit einer homogenen, ganz blaßrosa gefärbten fädigen Masse, zwischen der wir hin und wieder die Trümmer zugrunde gegangener Zellen erkennen können. Auch hier sehen wir nirgends mehr die Reste von Spermatozoen. Die Zerstörung geht bis auf die Spermatogonien. So kommt es, daß die Sertolischen Zellen überaus klar hervortreten, und auch hier wieder erkennt man sehr deutlich, daß sie vollkommen normales Verhalten zeigen, daß sie im besonderen nirgends irgendwelche Wucherungen aufweisen.

Die Kanälchengrundmembran ist vor allem an den Stellen, wo zwischen mehreren Hodenkanälchen Interstitialzellen gewuchert sind, deutlich verdickt. An anderen Stellen zeigt sie Fältelung, und auch hier wieder haben wir den Eindruck, daß sie zu groß ist für die eingeschlossenen Massen. Das Verhalten der Zwischenzellen entspricht vollkommen dem bei Fall 20 geschilderten, nur scheint es, als ob die Wucherung hier noch etwas höhere Grade erreicht. Vor allem finden wir gerade die Nester zwischen mehreren Kanälchen außerordentlich groß. Dementsprechend scheint auch die Bindegewebsentwicklung hier ein wenig stärker zu sein, als wir es unter 20 sahen. Auch in diesem Präparat lassen sich bei genauester Durchmusterung keinerlei Mitosenbildungen finden.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe ein wenig größer als der soeben geschilderte. Die Fettwucherung am Nebenhoden ist dieselbe, wie eben beschrieben. Desgleichen ist im Verhalten des Nebenhodenausstrichs kein Unterschied gegen den vorigen feststellbar. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes: Die Kanälchen sind hier genau wie im vorigen Präparat in derselben Weise verkleinert. Wir haben auch hier dasselbe Verhalten der Kanälchengrundmembran. Unterschiede bestehen zunächst in dem Verhalten der samenbildenden Elemente. Es ist ganz merkwürdig, wie in der kurzen Zwischenzeit sich offenbar noch erhalten gebliebene Spermatogonien regeneriert haben. Man sieht in mehreren Kanälchen eine oder mehrere Mitosen. Diese Mitosen finden sich aber nur in den Spermatogonien. Da man aber nur selten Spermatocyten sieht, so scheint es, als ob die Spermatogonien noch nicht die Kraft hätten, sich in vollkommener Weise umzubilden. So sieht man, wie gesagt, ziemlich peripher stehende Spermatogonienmitosen, vielleicht hin und wieder auch einmal die Mitose eines Spermatocyten, nirgends aber sieht man Spuren von Spermatiden oder gar von Spermatozoen. Auch die oben beschriebene homogene Masse hat sich noch gar nicht verändert. Eine geringgradige Veränderung scheint aber im Verhalten des Zwischengewebes eingetreten zu sein. Es sieht aus, als ob die Interstitialzellen ein wenig an Zahl abgenommen hätten.

Versuch 22.

Kaninchen von 3410 g Gewicht bekommt vom 23. November bis zum 4. Dezember insgesamt 16 ccm Jodvasogen (10 %ig) subkutan. Das Tier hat während dieser Zeit um 100 g an Gewicht abgenommen; im übrigen vollkommen normales Verhalten des Tieres. Am 30. November Exstirpation des rechten Hodens, am 4. Dezember Exstirpation des linken Hodens.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe wiederum auf Kaffeebohnengröße zusammengeschrumpft. Wiederum starke Gefäßfüllung in der Tunica albuginea und wiederum Fettwucherung in der Gegend des Nebenhodens. Der Nebenhodenausstrich zeigt jene schon mehrmals beschriebene spärliche homogene Masse, welche vollkommen frei ist von morphologischen Elementen. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Verkleinerung der einzelnen Kanälchen bis auf ein Viertel bzw. ein Fünftel der normalen Größe; vollkommene Zerstörung der samenbildenden Elemente mit hochgradiger Epitheldesquamation und Riesenzellbildung. Wir finden oft in einem einzelnen Kanälchen fünf und zehn Riesenzellen. Die Zerstörung geht bis auf die Spermatogonien. Ausfüllung der Kanälchen mit homogener, fädiger Masse. Normales Verhalten der Sertolischen Zellen. Die Kanälchengrundmembran ist stellenweise verdickt und gefältelt; die Zwischenzellen sind wesentlich vermehrt und ohne jede Mitosenbildung. Zwischen ihnen spärliche kurze Bindegewebsfibrillen.

Linker Hoden.

Das Verhalten entspricht im wesentlichen dem des rechten Hodens. Auffallend ist hier nur der außerordentlich hohe Grad der Zwischenzellvermehrung. Aber es sind nicht nur die Zwischenzellen selbst, die so gewuchert sind; man findet jetzt auch deutlich eine wesentliche Vermehrung des Zwischenbindegewebes. Wenn es sich auch immer nur um kleine Fibrillen handelt, so sind sie dennoch auffallend und erscheinen erwähnenswert. — Der Nebenhodenausstrich zeigt dasselbe Verhalten wie der soeben beschriebene.

Versuch 23.

Kaninchen von 2980 g Gewicht bekommt vom 15. IX. bis zum 27. X. insgesamt 40 ccm jener oben angegebenen Lugolschen Lösung. Gewichtsverlust um 180 g, der nach 3 Wochen wieder eingeholt ist. Am 15. X. Exstirpation des linken Hodens; am 27. X. Exstirpation des rechten Hodens.

Linker Hoden.

Der Hoden ist etwa auf die Hälfte reduziert. Der Nebenhodenausstrich läßt in einer homogenen klebrigen Masse vereinzelte Reste von zugrunde gegangenen Spermatozoen erkennen. Im übrigen sind morphologische Elemente nicht nachweisbar. Die Untersuchung des Hodens selbst ergibt folgendes:

Die einzelnen Kanälchen sind bis auf etwa $^1/_3$ oder $^1/_4$ der normalen Größe zusammengeschrumpft. Die samenbildenden Zellen sind fast durchweg vernichtet. Stellenweise sieht man noch ein einzelnes Kanälchen, in dem man noch einigermaßen gut erhaltene Spermatogonien findet. Spermatocyten oder gar Spermatiden findet man nirgends mehr. Die meisten Kanälchen zeigen überhaupt keine unversehrten samenbildenden Zellen mehr. Dagegen findet man außerordentlich zahlreich die aus den zugrunde gegangenen Samenzellen entstandenen Riesenzellen, und in den erwähnten wenigen, relativ gut erhaltenen Tubulis sieht man wiederum jene Riesenzellen, welche offenbar durch amitotische Teilung entstanden sind. Vor allem an diesem Präparat kann man deutlich die Unterschiede beider Riesenzellarten erkennen. Es wird offenbar, daß die amitotischen Riesenzellen scheinbar besser erhalten sind als die durch Konfluenz entstandenen. Die Sertolischen Zellen sind überall intakt und zeigen auch hier nirgends eine Spur von Wucherung. Die Kanälchengrundmembran ist nur stellenweise ein wenig verdickt. Es sind dies wiederum gerade die Gegenden, wo zwischen mehreren Hodenkanälchen große Mengen von Zwischenzellen gewuchert sind. Die Zwischenzellen selbst breiten sich stellenweise zu breiteren Lagern aus. Bei genauer Betrachtung des Zwischengewebes fällt hier zweierlei besonders auf: Einmal sind es deutlich erkennbare Mitosen; dann aber ist es das Bindegewebe, welches sich hier mehr als in den anderen Präparaten ausbreitet. Was die Mitosen betrifft, so findet man oft zwei und drei in einem Gesichtsfeld. An anderen Stellen wieder muß man lange suchen, bis man überhaupt eine zu Gesicht bekommt.

Diese Feststellung der Mitosenbildung erscheint aus folgendem Grunde erwähnenswert. Kyrle, der sich mit der Frage der Mitosenbildung besonders befaßt hat, kommt auf Grund seiner Versuche und auf Grund eines eingehenden Literaturstudiums zu der Ansicht, daß normaliter die Vermehrung der Zwischenzellen auf dem Wege der Mitose erfolgt. Wenn er bei Röntgenschädigungen Mitosen nicht beobachten konnte, so glaubt er, komme das daher, daß durch die Bestrahlung das Zwischengewebe geschädigt sei. Tritt eine solche Schädigung aber nicht ein, wie er das beispielsweise durch Exstirpation eines Hodenstückchens erreichen konnte, so vermehrt sich das Zwischengewebe durch Mitose. Dieses von mir zuletzt beschriebene Präparat ist das einzige, in welchem ich Mitosen finden konnte. Das Tier, von dem es stammt, ist aber auch das einzige, welches so kleine tägliche Joddosen bekommen hat, und es erscheint möglich, daß hier eine relativ geringgradige Schädigung des Zwischengewebes vorlag, so daß noch eine Mitosenbildung möglich war.

Rechter Hoden.

Makroskopisch ist derselbe auf Kaffeebohnengröße reduziert. Außerordentlich starke Wucherung des Fettgewebes in der Gegend des Nebenhodens. Im Nebenhoden befindet sich eine spärliche, gallertig-milchige

Flüssigkeit, welche vollkommen frei ist von irgendwelchen morphologischen Elementen. Bei der Durchschneidung des Hodens selbst finden wir eine vollkommen homogene, fast gallertig aussehende Schnittfläche, welche nichts mehr von der normalen Tubulusbildung erkennen läßt. Mikroskopisch finden wir wiederum hochgradige Verkleinerung der einzelnen Tubuli bis auf etwa $^1/_5$ der Norm, vollkommenes Zugrundegehen der samenbildenden Elemente, eine sehr große Zahl von Riesenzellen (Konfluktions- und amitotische Riesenzellen), Erfüllung des Kanälchenlumens mit jener schon beschriebenen homogenen, fädigen, wie geronnen aussehenden Masse, Verdickung der Kanälchengrundmembran, deren aufliegende Sertolische Zellen wiederum vollkommen normales Verhalten zeigen, starke Vermehrung des Zwischengewebes, wobei man aber, wie besonders betont sein mag, nirgends Spuren von Mitosen findet.

Versuch 24.

Kaninchen von 2880 g Gewicht bekommt vom 13. bis 25. X. insgesamt 25 ccm der oben beschriebenen Lugolschen Lösung. Reduktion des Körpergewichtes um 180 g, im übrigen normales Verhalten. Am 25. X. Exstirpation beider Hoden. Dieselben sind gegen die Norm wesentlich (etwa auf die Hälfte) reduziert. Im Nebenhoden wiederum jene schon erwähnte spärliche milchige Flüssigkeit, die vollkommen frei von morphologischen Elementen ist. Wiederum jene erwähnte Homogenisierung der Schnittflächen der Hoden. Diese ergeben mikroskopisch folgendes:

Verkleinerung der Kanälchen auf etwa $^1/_3$ der Norm; Zerstörung der samenbildenden Elemente, vor allem der Spermatiden und Spermatocyten; zahlreiche desquamierte Epithelien in den Lumina. Schädigungen der Spermatogonien vor allem am Kern, Riesenzellbildungen, leichte Verdickung der Kanälchengrundmembran bei normalem Verhalten der Sertolischen Zellen, mittelhochgradige Vermehrung des Zwischengewebes, welches frei von Mitosenbildung ist.

Versuch 25.

Kaninchen von 3480 g Gewicht bekommt vom 26. X. bis zum 16. XI. täglich 40 ccm einer 5%igen Jodkalilösung und vom 17. XI. ab täglich 50 ccm einer 10%igen Jodkalilösung. Am 25. XI. Ödeme an den Hoden, am 26. XI. liegt das Tier tot im Stalle. Im Nebenhodenausstrich zahlreiche gut erhaltene Samenfäden. Die mikroskopische Untersuchung der Hoden selbst ergibt folgendes:

Beim ersten Anblick haben wir den Eindruck intakter Hodenkanälchen vor uns. Nur in der äußersten Peripherie sehen wir einige Kanälchen, bei denen die Spermatiden zugrunde gegangen sind und wo das Kanälchenlumen mit zahlreichen fädigen sowie rundlichen, schattenhaften Elementen erfüllt ist. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Tubuli aber zeigt normales Verhalten. Das einzige, was wir vielleicht für pathologisch halten dürfen, ist die Anwesenheit jener erwähnten runden, schattenhaften Gebilde in einigen Kanälchen, sowie eine nicht sicher feststellbare Herabsetzung der Spermiogenese. Morphologisch sind aber pathologische Veränderungen an den Spermatiden nicht nachweisbar. Jene Veränderungen an einigen peripheren Kanälchen können wir aber nicht sicher der Jod-

kalizufuhr zuschreiben. Solche beobachtet man auch manchmal bei normalen Hoden. In unserem Falle müssen wir außerdem noch den Druck des Skrotalödems berücksichtigen, so daß wir keine Alteration durch Jodkali verzeichnen können.

Versuch 26.

Kaninchen von 3110 g Gewicht bekommt vom 11. X. bis zum 27. X. täglich 30 ccm einer 4%igen Jodkalilösung. Am 27. X. Exstirpation des linken Hodens. Im Nebenhoden zahlreiche äußerst lebhaft bewegliche Samenfäden. Die mikroskopische Untersuchung des Hodens selbst ergibt keinerlei Veränderungen gegen die Norm. Nur ganz unsicher kann man vielleicht zu dem Schluß kommen, daß die Spermiogenese ein wenig herabgesetzt sei.

Wenn wir die Veränderungen der Hoden, die sich unter der Behandlung mit den verschiedenen Jodpräparaten ergeben, zusammenfassend überschauen, und wenn wir uns ein Bild von der Entstehungsart der Zerstörungen machen wollen, dann bedarf es der Durchsicht sämtlicher Präparate, und wir müssen mit denen beginnen, wo die wenigst stark wirkenden Jodverbindungen leichteste Veränderungen hervorgerufen haben, bis wir zu denen kommen, wo durch die stark wirkenden Präparate es zu den schwersten Zerstörungen gekommen ist. So können wir uns etwa folgendes Bild machen:

Zuerst werden zweifellos die Spermatiden geschädigt. Wir sehen diese Schädigung zwar nicht an dem morphologischen Charakter derselben zum Ausdruck kommen, sondern wir müssen dies daraus schließen, daß wir bei ihnen schon frühzeitig jede Spermienbildung vermissen, zu Zeiten, wo wir in den Spermatocyten und vor allem in den Spermatogonien noch zahlreiche Kernteilungsfiguren finden. So haben wir als Anfangserscheinung eine Vermehrung der ruhenden Samenkanälchen. Recht bald aber finden wir auch schon morphologische Veränderungen an den Spermatiden. Das Protoplasma derselben sieht jetzt wie gequollen aus, und stellenweise sieht man in ihnen kleinere und größere Hohlräume. Es entsteht ein Bild, welches an die von Herxheimer und Hoffmann[1]) beschriebene vakuoläre Zerklüftung erinnert. Recht bald folgen diesen protoplasmatischen Veränderungen auch Veränderungen am Kern. Hier finden wir manchmal in einem Kanälchen die verschiedensten Grade der Pyknose, Karyorhexis und Karyolysis. Dann wird der Kern immer mehr amorph, und schließlich sehen wir kernlose, schattenhafte, blaßrosarot gefärbte Scheibchen, welche in das Innere des Kanälchens abgestoßen

1) Herxheimer und Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 36.

werden. Zu dieser Zeit ist die Lebenskraft der Spermatocyten noch in keiner Weise alteriert. Wir sehen dieselben noch zahlreich in Mitosenbildung begriffen, und dieser Erscheinung entspricht auch die massenhafte Desquamation der Spermatiden, welche immer wieder neu aus den noch gut erhaltenen Spermatocyten entstehen. In einigen Kanälchen sind aber in dieser Zeit die Veränderungen insofern etwas anders, als der Zellverband ganz allgemein ein wenig gelockert zu sein scheint, wobei aber die einzelnen Zellen nur geringgradige Veränderungen zeigen. Die vor der Jodbehandlung oder vor dem Eintreten der Jodwirkung bereits gebildeten Spermatozoen haben in diesem Augenblick noch nichts von ihrem Aussehen eingebüßt. So kommt es, daß wir dieselben oft in einem Kreis dicht nebeneinander stehend liegen sehen, wo sie gewissermaßen getrennt sind von den noch gut erhaltenen Parallelkreisen der Spermatocyten. Zentral und peripher von dem Spermatocytenkreise sehen wir überall die zahlreich desquamierten, schattenhaften Epithelien. In anderen Fällen (und es scheinen das die Fälle zu sein, wo die Schädigung direkt stärker eingesetzt hat), wo also auch die Spermatocyten frühzeitig geschädigt werden, scheint es nicht zu einer derartig hochgradigen Epitheldesquamation zu kommen (wohl aus dem Grunde, weil die geschädigten Spermatocyten keine Spermatiden mehr bilden), und wir sehen jetzt aus den geschädigten Spermatiden zahlreiche Riesenzellen entstehen, über die im einzelnen folgendes zu bemerken ist:

Die geschädigten Zellen (Spermatiden) rücken ganz in derselben Weise, wie das Kyrle so anschaulich bei Röntgenschädigungen der Hoden dargestellt hat, stellenweise zu kleinen Gruppen zusammen. Dann vereinigen sie sich, und je nach der Entfernung der einzelnen Zellen konfluiren zwei, drei oder auch noch weit mehr Zellen. Diesen Konfluenzprozeß kann man, wenn man sich die Mühe nimmt, eine große Anzahl von Präparaten zu untersuchen, bis ins einzelnste verfolgen. Man findet Zellen, wo sich die Protoplasmaleiber eben erst berühren; dann findet man Zellen, wo nur noch eine oder mehrere Einkerbungen die vollzogene Konfluenz erkennen lassen. Endlich ist der Zusammenfluß vollzogen. Man sieht eine einzige große, fast ganz runde Protoplasmafigur, in der wir die Kerne zunächst an den Stellen sehen, wo sie vor der Konfluktion gestanden haben. Wir finden Zellen, wo die Kerne fast alle peripherwärts stehen; wir finden aber auch Zellen, wo die einen peripher, die andern zentral liegen. Sicher ist jedoch, daß allmählich die Zellen immer mehr in die Mitte rücken, wo sie nunmehr sehr bald verschmelzen. Jetzt

sehen wir eine große Zelle mit gut erhaltenem Protoplasmaleib und anscheinend normalem zentralen Kern. Gar bald aber sehen wir regressive Metamorphoseveränderungen sowohl am Protoplasma wie am Kern. Der Kern weist alle Zeichen eines Rückbildungsprozesses auf. Wiederum sehen wir Pyknose, Karyorhexis und Karyolysis. Endlich sehen wir einen strukturlosen Chromatinklumpen vor uns. Zu dieser Zeit sind nun aber auch die Veränderungen am Protoplasma immer deutlicher geworden. Es scheint, als ob sich die Zelleiber immer mehr verkleinern, bis wir sie überhaupt nicht mehr erkennen können. So liegt denn der verklumpte Kern nackt im Kanälchenlumen, und wir können in manchen Fällen aus seiner Lage noch einigermaßen sicher schließen, daß er durch ein Konfluieren geschädigter Spermatiden entstanden ist. Dieser Kernrest sieht jetzt dunkelblauschwarz aus, und wir sehen manchmal in einem einzigen Hodenkanälchen fünf und noch weit mehr derartige Gebilde, welche an gefärbten Kalk erinnernde Bilder geben.

Inzwischen geht der Zerstörungsprozeß am Hoden immer weiter. Gar bald lassen auch die Spermatocyten regressive Metamorphose erkennen, und ganz in derselben Weise, wie wir es oben bei den Spermatiden sahen, finden wir auch hier nacheinander protoplasmatische Aufquellung mit vakuolärer Zerklüftung, regressive Metamorphose des Kerns und Bildung von Riesenzellen. Nunmehr ist es schon schwieriger geworden, einer Riesenzelle anzusehen, ob sie aus Spermatiden oder Spermatocyten hervorgegangen ist. Nur die Lagerung weist uns hier machmal den Weg. Gerade bei den Spermatocyten aber erscheint noch eines erwähnenswert. Wenn dasselbe auch bei den Spermatiden und den Spermatogonien zur Beachtung gekommen ist, so glaube ich doch, daß gerade bei den Spermatocyten Riesenzellbildungen vorkommen, welche in ganz anderer Weise entstehen als wir es soeben ausführlich besprochen haben. Hier scheint es sich um amitotische Riesenzellen zu handeln.

Ist so der Zerstörungsprozeß immer weiter gegangen, so sehen wir auch die gleichen Veränderungen an den Spermatogonien. Wir finden dann Harnkanälchen, wo wir überhaupt keine wohlerhaltenen samenbildenden Zellen mehr antreffen. Nur hin und wieder sehen wir Zellen, welche wir wenigstens noch einigermaßen als Spermatogonien oder als Spermatocyten erkennen können. Zahlreich sehen wir aber in allen möglichen Lagen Reste zugrunde gegangener Zellkerne, und so finden wir, nachdem auch die Spermatogonien längst zugrunde gegangen, nur mehr eine schleimige, fädige Masse im Innern des Kanälchens liegen, zwischen der jene erwähnten Zellreste liegen.

Wenn wir auch annehmen, daß auf demselben Wege wie die gebildeten Samenfäden so auch die zugrunde gegangenen Zellen fortgeschafft werden (wir werden auf diesen Fortschaffungsprozeß weiter unten noch zu sprechen kommen), so scheint es doch sicher, daß auch Auflösungsprozesse im Innern der einzelnen Kanälchen bestehen. Gerade die erwähnte fädige, schwach färbbare Substanz scheint hierfür zu sprechen.

Infolge der völligen Zerstörung der samenbildenden Zellen ist das Kanälchen inzwischen wesentlich kleiner geworden, als es ursprünglich war. Wir finden manchmal Durchmesser, die unter $^1/_5$ der Norm liegen, und wenn wir jetzt die Kanälchengrundmembran genauer betrachten, so finden wir dementsprechend auch Veränderungen an dieser. Einmal ist dieselbe an einzelnen Stellen nicht mehr so straff gespannt, wie es ursprünglich der Fall war. An einigen Stellen sehen wir eine deutliche Ausladung oder gar Fältelung derselben. Es scheint, als ob sie zu weit wäre, den Inhalt des Kanälchens noch straff umfassen zu können. Der Epithelbesatz der Grundmembran, die Sertolischen Zellen, haben aber an dem Zerstörungsprozeß in keiner Weise teilgenommen. Ganz regelmäßig, die eine neben der andern, sitzen sie pallisadenartig auf der Basalmembran, und, wie hier im Gegensatz zu den bei Röntgenschädigungen beobachteten Veränderungen betont werden mag, konnten wir weder eine Wucherung derselben im Sinne Kyrle's, noch eine Ersatzwucherung im Sinne Herxheimers und Hoffmanns beobachten. Weiterhin aber ist erwähnenswert eine Verdickung der Basalmembran, vor allem an den Stellen, wo drei oder mehr Kanälchen zusammenstoßen und wo in dem entstehenden Raum in der gleich zu beschreibenden Weise die Zwischenzellen sich vermehrt haben. Diese umspinnen die einzelnen Kanälchen immer mehr, während in den oben beschriebenen Lücken nunmehr große Zellagen vorhanden sind. Je weiter aber der Prozeß fortschreitet, desto häufiger findet man bei genauestem Durchmustern der Präparate feinste und auch etwas stärkere Bindegewebsfasern. Es ist offenbar, daß sich diese entsprechend dem Zugrundegehen des Parenchyms immer mehr ausbilden.

Was den Vermehrungsmodus der Zwischenzellen betrifft, so scheint nach Jodbehandlung die amitotische Neubildung die Regel zu sein; ganz vereinzelt jedoch wurden auch Mitosen beobachtet, und zwar gerade in dem Falle, wo geringe Jodmengen zur Anwendung gekommen waren. In Berücksichtigung der oben schon erwähnten Befunde Kyrle's nehmen wir also mit diesem Autor, sowie mit

Herxheimer und Hoffmann, Fr. Reinke[1]) und Maximow[2]) und im Gegensatz zu v. Bardeleben[3]) und v. Lenhossék[4]), sowie v. Hansemann[5]) an, daß normaliter sich die Zwischenzellen mitotisch vermehren, daß aber infolge der Schädigung der Zellen sowohl bei Röntgen- wie bei Jodschädigungen höheren Grades eine amitotische Vermehrung erfolgt.

Wie schon oben bei der Schilderung der einzelnen Präparate erwähnt, hat man in einer großen Anzahl der Fälle den Eindruck, als ob die peripheren Kanälchen im Hoden zuerst von der Schädigung betroffen würden. Es ist dies um so auffallender, als wir dasselbe bei Röntgenschädigungen, wo es eigentlich mit Recht zu erwarten wäre, nicht finden, wogegen wir bei Jodschädigungen so gar keine plausible Erklärung dafür finden. Es fehlt jeder Anhaltspunkt, die Gefäßversorgung des Hodens hier ätiologisch eine Rolle spielen zu lassen. Es mag hier aber erwähnt werden, daß ich häufiger auch bei ganz normalen Hoden den Eindruck hatte, als ob hin und wieder das eine oder das andere ganz peripher stehende Kanälchen leichte regressive Veränderungen zeigt; aber es ist selbstverständlich, daß diese Veränderungen auch nicht annähernd an die leichtesten Jodschädigungen heranreichen. Ähnlich aber wie bei Röntgenschädigungen kann man auch bei Jodschädigungen beobachten, wie verschieden resistent sowohl die einzelnen Kanälchen im Hoden als auch die verschiedenen Hoden bei den einzelnen Versuchstieren sich zeigen. Häufiger konnte beobachtet werden, daß bei gleich schweren Tieren der Hoden auf stärkere Jodzufuhr hin sich weniger beschädigt zeigte, als bei anderen Tieren nach geringerer Jodzufuhr.

Über die Veränderungen des Nebenhodeninhalts können wir uns kurz fassen. Anfangs, zu einer Zeit, wo wir an den Spermatiden und Spermatocyten schon wesentliche Zerstörungen beobachteten, fanden wir im Nebenhodenausstrich noch vollkommen normale, lebhaft bewegliche Samenfäden. Mit dem Fortschreiten des Zerstörungsprozesses im Hoden wird die Zahl der beweglichen Samenfäden immer kleiner und wird ihre Bewegung selbst immer geringer. Schließlich sieht man nur noch vereinzelte Samenfäden. Einige Male, vor allem bei den Fällen, wo die Jodwirkung eine ganz langsame war, konnte

1) Reinke, Fr., Arch. f. mikroskop. Anatomie 1896, 47.

2) Maximow, a. a. O.

3) v. Bardeleben, Arch. f. Anatomie und Phys. (anat. Abtlg.) Supplementband 1897.

4) v. Lenhossék, Arch. f. Anat. u. Physiol., (anat. Abtlg.) 1897.

5) v. Hansemann, Virchows Archiv 1895, Bd. 142.

das Auftreten einköpfiger, aber zwei- oder vierfach geschwänzter Samenfäden, welche ziemlich träge beweglich waren, beobachtet werden. Sind nun die Samenfäden ganz verschwunden, so findet man lediglich eine spärliche, milchige, manchmal etwas zähe Flüssigkeit, in der man aus dem Hoden hierher transportierte desquamierte Epithelien und die blauschwarzen Reste verklumpter Riesenzellenkerne deutlich erkennen kann.

Bei der Ähnlichkeit, die der beschriebene Zerstörungsprozeß bei oberflächlichem Aussehen schon mit dem von Albers-Schönberg[1]), Herxheimer und Hoffmann[2]), Simmonds[3]) und Kyrle[4]) beschriebenen, durch Röntgenschädigungen hervorgerufenen, sowie mit dem jüngst von Simmonds[5]) nach Mesothoriumbehandlung beobachteten hat, lohnt es sich, kurz die Unterschiede zwischen beiden zu betonen. Zunächst sehen wir da, daß bei der Jodschädigung jene Karenzzeit, wie wir sie bei Röntgenschädigungen beobachten, fehlt. Je nach der Art und Menge des Jodpräparats finden wir schon nach 3 oder 5 Tagen beträchtliche Zerstörungen. Aber es scheint anfänglich der Zerstörungsprozeß langsam fortzuschreiten, worauf er dann plötzlich ganz schwere Grade erreicht. Diese Art des Fortschreitens macht es besonders schwierig, den Prozeß gradatim zu verfolgen. Ferner ist im Unterschied zu den Röntgenschädigungen der schon häufiger betonte Beginn in den peripher gelegenen Hodenkanälchen hervorzuheben. Endlich aber sind im Gegensatz zu den Röntgenschädigungen die Sertolizellen intakt und frei von jeder Wucherung. Wir sehen also, daß keine prinzipiellen Unterschiede bestehen bezüglich des Zerstörungsprozesses. Wenn wir uns fragen, ob Jod oder Bestrahlung stärker zerstörend wirkt, so müssen wir bei der Inkommensurabilität beider Schädigungsarten eine Entscheidung ablehnen.

Wie entsprechen nun diese histologischen Veränderungen an den Hoden den Ergebnissen der Deckungsversuche?

Eine vollkommene Übereinstimmung besteht zwischen den Hodenveränderungen und den Deckungsergebnissen nach der Verabreichung von Peptonum jodatum, Natrium jodoalbuminatum, Lugolscher Lösung und Jodvasogen. Die Zerstörung der samenbildenden Zellen erklärt ohne weiteres die Deckungsfähigkeit und macht ohne weiteres die

---

1) Albers-Schönberg, Münchn. med. Wochenschr. 1903, Nr. 43.
2) Herxheimer und Hoffmann, a. a. O.
3) Simmonds, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen Bd. 14.
4) Kyrle, a. a. O.
5) Simmonds, Sitzungsber. d. Ärztl. Vereins in Hamburg. 14. Okt. 1913.

lange Dauer der Sterilität erklärlich. Etwas schwieriger erscheint die Erklärung nach Verabreichung von Jodkali. Bei der Seltenheit, mit der bei der von uns getroffenen Versuchsanordnung ein Koitus nicht von einer Gravidität gefolgt ist, erscheint es unzweifelhaft, daß auch das Jodkali in einer größeren Anzahl von Fällen Sterilität erzeugt hat. Das ist bemerkenswert, weil wir in Nebenhodenausstrichen von mit Jodkali behandelten Tieren stets bewegliche Samenfäden fanden. So bleibt nur der eine Schluß übrig, daß trotz des unveränderten Aussehens und trotz ihrer Beweglichkeit die Samenfäden eine funktionelle Veränderung erfahren haben müssen, und wir müssen die verschiedene Resistenz der einzelnen Kaninchenhoden für den verschiedenen Ausfall der Jodkalideckungsversuche verantwortlich machen.

Es entsteht nun die Frage nach der Wirkung der verschiedenen Jodpräparate. Anfangs war, wie schon erwähnt, der Bindung des Jods an Eiweiß eine spezifische Wirkung zugeschrieben worden. Dann aber zeigten die Ergebnisse der mit Lugolscher Lösung und Jodvasogen einerseits und mit den verschiedensten Jodalkalien und anderen Jodeiweißverbindungen andererseits angestellten Versuche, daß von einer spezifischen Wirkung bestimmter Jodeiweißverbindungen nicht die Rede sein kann. Was die Wirkungsweise des Jods anbetrifft, so bin ich augenblicklich mit dahinzielenden Versuchen beschäftigt. Wenn diese auch noch nicht zum Abschluß gelangt sind, so glaube ich dennoch, schon jetzt folgendes sagen zu können: Es wirkt nur das molekulare Jod. Zunächst macht dies ohne weiteres erklärlich, weshalb die Lugolsche Lösung und das Jodvasogen so stark wirken und auch, weshalb das Peptonum jodatum eine fast gleich starke Wirkung hat. Denn wir wissen, daß das letztere Präparat sich dadurch auszeichnet, daß das Jod außerordentlich locker an das Pepton gebunden ist. Bei der Einverleibung von Pept. jod. müssen wir also annehmen, daß das Jod allmählich abgespalten wird und so allmählich zur Wirkung gelangt. So kommt es, daß man bei Pept. jod. mit viel höheren Dosen arbeiten kann als mit reiner Lugolscher Lösung, welche außerordentlich schnell resorbiert wird. Ich habe versucht, diese Resorptionsschnelligkeit der Lugolschen Lösung herabzusetzen durch Zusatz verschiedener Mucilaginosa. So konnte man viel höhere Dosen anwenden, als mit einer gleich konzentrierten gewöhnlichen Lugolschen Lösung, eben weil das Jod so nur ganz allmählich zur Wirkung gelangte. Ebenso scheint mir der Vorgang bei der Verabreichung des Jodipins zu sein. Wenn wir die

Wirkung auf den Hoden als Maßstab nehmen, so wird offenbar ganz außerordentlich allmählich und ganz sicher auch nur zum kleinen Teil freies Jod abgespalten.

Was die Jodalkalien anlangt, so mag hier daran erinnert sein, daß nach Verabreichung von Jodkali das Freiwerden von Jod im Blut und Gewebe auch nicht annähernd bewiesen ist. Schon nach den oben mitgeteilten Versuchen muß man annehmen, daß bei Gebrauch von Jodkali das Metalloid nicht frei wird. Aber wir werden in Kürze, wie gesagt, auf diese Frage noch zurückkommen. Die Annahme entspricht ja vollkommen den bisherigen klinischen Erfahrungen, die niemals, selbst nach jahrelangem Gebrauch von Jodkali, Hodenveränderungen festgestellt haben. Nur bei ganz alten Autoren soll man die Angabe finden, daß bei Jodkalimedikation neben Veränderungen an der hypertrophischen Schilddrüse auch solche der Brustdrüsen und der Hoden auftreten. Aber wie auch wir nach Verabreichung des Jodmetalls niemals Hodenveränderungen beobachten konnten, so haben auch jene früheren Autoren bei sämtlichen neueren Forschern, die sich mit der Nachprüfung befaßten, niemals Glauben gefunden. So gehört beispielsweise nach Liebreich und Langgaard das Schwinden der Hoden nach Jodgebrauch in das Gebiet der Fabel und wir finden häufig genug betont, daß nach Jodkaligebrauch keine Abnahme der Zeugungsfähigkeit zu befürchten sei. Dennoch erscheint die Beobachtung jener älteren Autoren merkwürdig und vielleicht finden wir für sie in folgendem eine Erklärung. Einmal kann man daran denken, daß es sich um Männer handelte, die wegen einer Struma mit Jodkali behandelt wurden und daß die Hodenveränderungen aus einem entstandenen Hyperthyreoidismus resultierten (es ist wohl kein Zufall, daß jene Berichte aus Kropfgegenden stammen sollen), dann aber waren bekanntlich in früheren Zeiten Jodide manchmal durch Jodate verunreinigt, aus denen dann im Körper unter Kohlensäureeinfluß Jodsäure und Jodwasserstoffsäure entstanden, die ihrerseits in Wasser und freies Jod zerfielen. Interessant auch wäre es, festzustellen, ob die in Italien gebräuchliche Verabreichung von intravenöser und intraglutäaler Injektion von Lugolscher Lösung bei Tuberkulösen (Durante) nicht ähnliche Hodenveränderungen im Gefolge hat, wie wir sie bei unseren Versuchstieren beobachten konnten, und ob andererseits diese Art der Medikation nicht ganz andere Wirkungen aufweist, als wir sie bei der heute viel allgemeiner gebräuchlichen Jodzufuhr beobachten können.

Dezember 1913.

Erklärungen zu den Abbildungen.

Abbildung 1. (Vergrößerung 1:130; Leitz Obj. 4, Okul. III.) Normaler Kaninchenhoden.

Abbildung 2. (Vergrößerung 1:130; Leitz Obj. 4, Okul. III.) Kaninchenhoden nach zehntägiger subkutaner Behandlung mit Lugolscher Lösung (im ganzen 1,0 Jod. pur.). Man sieht die enorme Verkleinerung der einzelnen Kanälchen und das völlige Fehlen der samenbildenden Zellen. In manchen Tubulis zahlreiche Riesenzellen. Bedeutende Vermehrung der Zwischenzellen.

Abbildung 3. (Vergrößerung 1:160; Obj. 4, Okul. I.) Kaninchenhoden nach sechstägiger Behandlung mit Peptonum jodatum (im ganzen 1,9 g Jod). Man sieht den Zerstörungsprozeß an den samenbildenden Zellen, von denen die Spermatiden vollkommen verschwunden sind. Riesenzellbildung im Kanälchenlumen. Beginnende Vermehrung der Zwischenzellen.

Abbildung 4. (Vergrößerung 1:235; Leitz Obj. 6, Okul. I.) Kaninchenhoden nach zehntägiger Behandlung mit Jodvasogen (im ganzen 1,6 g Jod). Neben fast völliger Vernichtung der samenbildenden Zellen fallen wieder Riesenzellbildungen auf. Stellenweise erkennt man noch deren Konfluenz aus der Zahl der Kerne. Neben Vermehrung der Interstitialzellen hier beginnende Wucherung des Zwischenbindegewebes selbst. Oben eine strotzend gefüllte Kapillare zwischen Bindegewebsfasern.

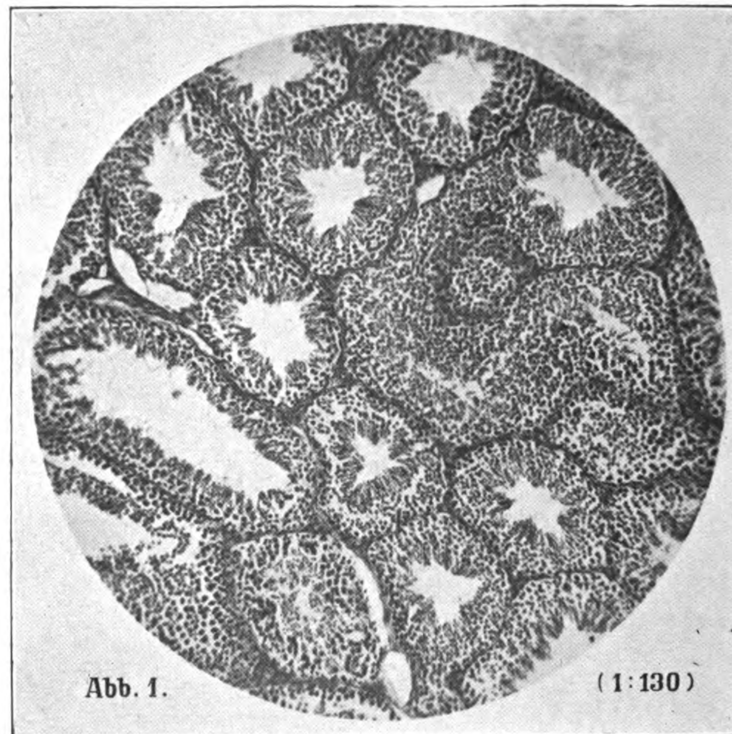


Abb. 1. (1:130)

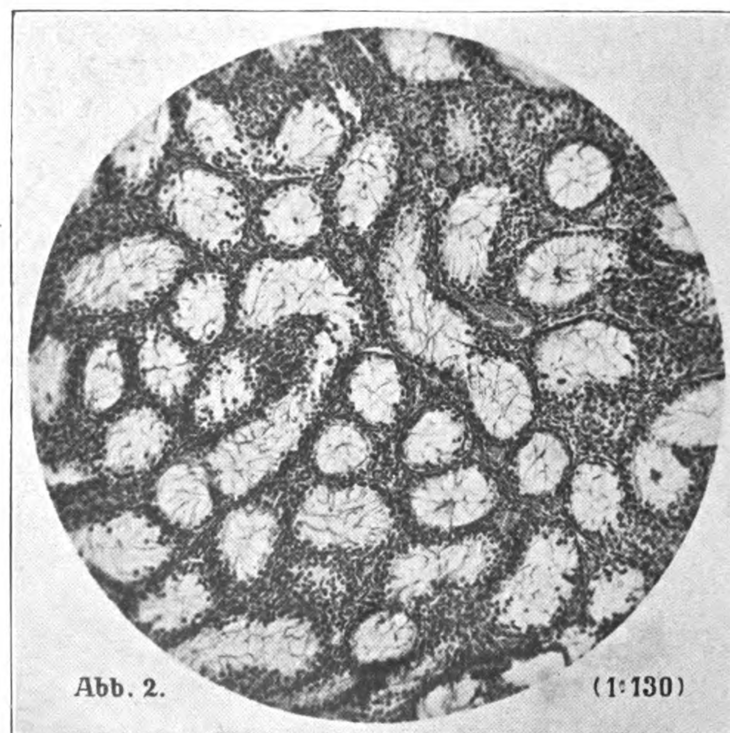
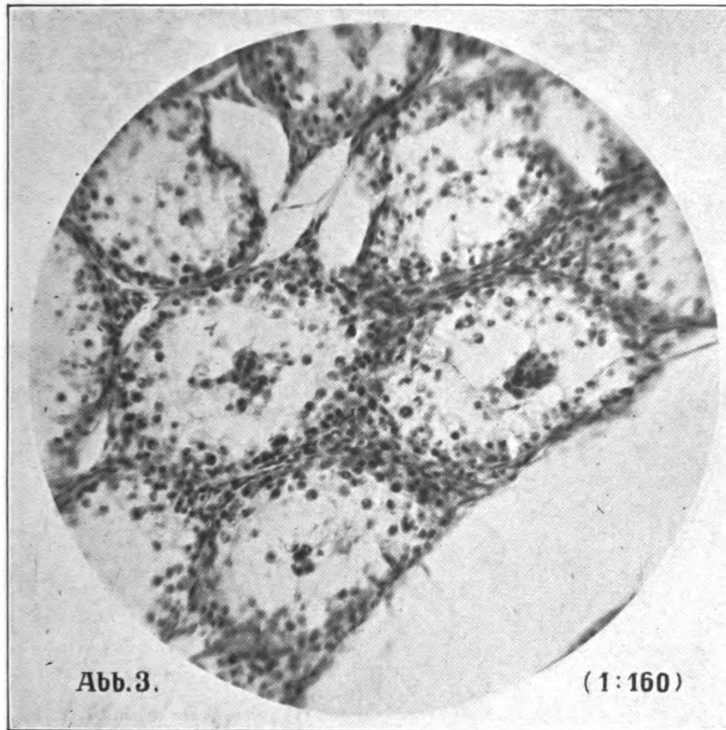
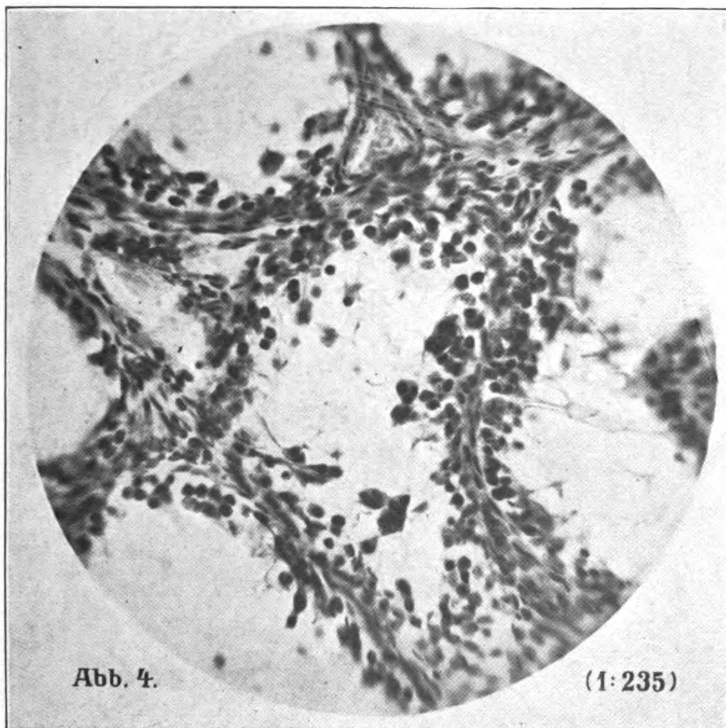


Abb. 2. (1:130)

Adler.

Verlag von





in Leipzig. Druck von Richard Hahn (H. Otto) in Leipzig.

XVIII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

Über den Einfluß der In- und Exspiration auf die Durchblutung der Lunge.

Von

Dr. W. Ebert.

(Mit 11 Kurven.)

Die allgemeine Ansicht, daß durch die Inspiration Blut in die Gefäße der Lunge angesaugt werde und daß die Strombahn des kleinen Kreislaufs während der Inspiration weiter sei als während der Exspiration, wurde in den letzten Jahren durch Arbeiten Cloettas[1]) von neuem bestritten und erschüttert.

Cloetta, welcher zunächst uneingeschränkt die Behauptung aufstellte, daß die Inspiration die für die Durchblutung der Lunge ungünstigere Phase der Atmung sei, modifizierte nach weiteren Versuchen seine Ansicht, indem er sagte: »Auf der Höhe der Inspiration ist die Durchblutung am schlechtesten, viel besser bei der Exspiration, am vollkommensten beim Beginn der Inspiration.«

Nach den bisherigen Versuchen, aus denen so leicht Gegensätzliches geschlossen wurde, scheint es nötig zu sein, vor allem auf eines aufmerksam zu machen, nämlich auf den Unterschied zwischen dem Vorgang jeweiliger Inspiration oder Exspiration und dem Zustande der Inspirations- oder Exspirationsstellung.

Da durch den Vorgang der Atmung im Inspirationszug und Exspirationsdruck Kräfte gegeben sind, welche auf die Füllung und Ausdehnung der Gefäße eine Wirkung entfalten, so ist es klar, daß Experimente, bei denen diese Kräfte vernachlässigt sind, bei denen die Lunge in irgend einer Phase der Atmung stillsteht, einen Schluß

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 66, S. 410, u. Bd. 70, S. 407.

auf die Veränderung der Gefäßweite und den Füllungszustand der Gefäße während der Inspiration und Exspiration des lebenden Organismus nicht zulassen. Sie behalten natürlich in anderer Hinsicht ihren Wert, denn es sind nicht allein die Vorgänge, sondern auch die Zustände bestimmter Atmungsphasen zu praktischer Bedeutung gelangt, vor allem therapeutisch in der Pneumothoraxfrage.

Der Inspirationsstellung kommt allerdings eine praktische Bedeutung kaum zu. Dem Inspirationsvorgang jedoch, wenn er durch den Inspirationszug einen fördernden Einfluß auf die Zirkulation gewinnt, würde ein erheblicher praktischer Wert zukommen[1]). Durch die Inspiration entsteht ein intraalveolärer Minusdruck, welcher den Donders schen Druck, den durch den Zug des elastischen Lungengewebes hervorgebrachten interalveolären Minusdruck, erheblich verstärkt und zur Wirksamkeit auf die Weite der Gefäße bringt. Ob der Donderssche Druck an und für sich die große Bedeutung besitzt, wie Plesch und Bruns annehmen, so daß man wirklich von einem statischen Gefälle für den Venenstrom sprechen könnte, erscheint vielleicht noch zweifelhaft.

Auf der Höhe der Inspiration soll der Donderssche Druck 10 mm Hg erreichen, und würde damit als etwa $^1/_6$ des in der Pulmonalis herrschenden Druckes (Bruns) gewiß eine andere Bedeutung erlangen. Hier fällt er aber in seiner Wirkung mit dem Inspirationszug zusammen und kann nur theoretisch von ihm getrennt werden.

Bei der Exspiration dagegen wird der interalveoläre negative Druck durch den positiven intraalveolären Druck in weitgehendem Maße kompensiert und damit auch die Wirkungen, die er etwa auf die Weite des kleinen Kreislaufes haben sollte. Es würden also erleichternde Komponenten durch den Vorgang der Exspiration in dieser Hinsicht nicht zur Geltung kommen. Daß die Wirkung des Exspirationsdruckes an sich jedoch eine die Zirkulation beschränkende ist, sollen unsere Experimente von neuem darlegen.

Außer den besprochenen Druckdifferenzen spielen gewiß noch rein mechanische Veränderungen, wie Streckung und Kollabierung der Gefäße, die mit Ausdehnung und Zusammensinken des Lungenparenchyms einhergehen, für die Frage, in welcher Atmungsphase die Gefäße gefüllter und weiter seien, eine primäre Rolle. Jedoch

1) Vgl. Bruns, Erleichterung der Herzarbeit, Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 42; J. Plesch, path. Phys. des Lungenvolumens u. seine Beziehung zum Kreislauf, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 13; R. Siebeck, Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100, 1912, Bd. 107, u. a.

liegen theoretisch die Dinge außerordentlich schwierig und sind bei unserer mangelnden Kenntnis der Elastizitätsverhältnisse beinahe beliebig auszulegen, für experimentelle Lösung aber ganz unzugängig, so daß es uns zweckmäßiger erschien, die natürlichen Verhältnisse bei den Experimenten so wenig wie möglich zu berühren und zu verändern, um von dieser Seite einen verändernden Einfluß auf unsere Resultate nicht in Betracht ziehen zu müssen.

Für die Versuche, die ich auf Veranlassung von Herrn Professor D. Gerhardt unternahm, war nun vor allem das Prinzip maßgebend, die bei der natürlichen Atmung wirkenden Kräfte des Inspirationszuges und Exspirationsdruckes in ihrer Wirkung auf den kleinen Kreislauf zu untersuchen, da wir von ihnen annehmen, daß sie den bedeutendsten Einfluß auf denselben ausüben. Um aber, wie gesagt, nicht etwa infolge komplizierter Versuchsanordnung irgendwelche andere Komponenten unberücksichtigt zu lassen, bemühten wir uns, die Versuche möglichst einfach anzuordnen. Es hätte nicht genügt, an lebenden Organen zu experimentieren, die Versuche mußten vor allem unter Wahrung der natürlichen Herz- und Atmungstätigkeit angestellt werden und unter Wahrung der normalen Druckverhältnisse im gesamten Thorax, was nur erreicht werden konnte, indem Herz und Lungen in situ blieben. Da die normale Phase der In- und Exspiration zur experimentellen Beobachtung an sich jedoch zu kurz ist, und die Durchblutungsschwankungen zu schnell vor sich gehen, da die Zeit, in welcher auf die Ursache die Wirkung, also auf die Inspiration etwa eine größere Gefäßfüllung folgt, nicht bestimmt ist, so handelte es sich darum, die wirksamen Kräfte dauernd anzubringen und die Verschiedenheit der Durchblutung unter Exspirationsdruck und Inspirationszug in längeren Perioden zu beobachten und zu vergleichen.

Eine dauernde Erniedrigung des intraalveolären Druckes erzielen wir nun einfach durch die Atmung in verdünnte, eine Erhöhung durch Atmung in komprimierte Luft; die Unterdruckatmung konnten wir somit für die Kritik der Experimente der Inspiration, die Überdruckatmung der Expiration gleichsetzen.

Bei allen Versuchen verwendeten wir Kaninchen in Äthernarkose. Die + und — Druckatmung war einfach herzustellen, indem ein T-Rohr in die Trachea eingebunden wurde, dessen einer Schenkel mit der Atmosphäre (zu gewöhnlicher $\pm$ 0 Atmung) und gegen dieselbe abschließbar, der andere mit einer etwa 6 Liter Luft oder Sauerstoff enthaltenden Flasche verbunden war, in der durch Mariottesche Flaschen ein + oder — Druck, an einem angeschlossenen

H_2O-Manometer meßbar, erzeugt werden konnte. Wir arbeiteten mit Druckdifferenzen von 6—12, höchsten 16 cm H_2O, und suchten auch darin normalen Verhältnissen nahe zu kommen, indem wir annehmen, daß solche Differenzen wenigstens bei intensiver Ein- und Ausatmung (auch auf die Verhältnisse des Kaninchens übertragen) oder etwa beim Husten normalerweise vorkommen. Cloetta brauchte, um die Lungen seiner Versuchstiere in etwa normale Inspirationsstellung zu bringen, 10—14 cm H_2O.

Als Maß für eine Erweiterung oder Verengerung der Strombahn des kleinen Kreislaufs benutzten wir den Druck im rechten Ventrikel. Das Sinken des systolischen Druckes beweist, da Veränderungen im rückwärtigen Stromgebiet nicht anzunehmen sind, unmittelbar ein freieres Ausströmen des Blutes in ein erweitertes Gefäßsystem, das Entgegengesetzte eine Stauung in demselben. Es wurde zur Druckmessung eine etwa 2 mm dicke, mit Paraffin ausgespritzte Metallröhre von der Vena jugularis aus in den rechten Ventrikel eingeführt und mittels unelastischer Schläuche an ein Hürthlesches Torsionsmanometer angeschlossen, mit dessen Hilfe die beigegebenen Kurven aufgenommen wurden. Das ganze System wurde mit Magn. sulf. 25 % gefüllt zur Verhinderung der Gerinnung eindringenden Blutes.

Wir stellten sechs Versuche in dieser Form an, welche stets das gleiche Ergebnis zeigten und niemals auch nur zweifelhafte Resultate ergaben. Die Kurven 1 und 2, die den Druck im rechten Ventrikel wiedergeben, zeigen diese Ergebnisse.

Wir finden ja auch bei normaler Atmung mit der Inspiration ein Sinken des Druckes im rechten Ventrikel und ein Ansteigen desselben mit der Exspiration. Man könnte dies zunächst durch ein Ansaugen des Blutes in die Lunge erklären, und zweifellos spielt dieses Verhalten eine gewisse Rolle. Wir setzten aber die Druckdifferenzatmung bis zu 3 Minuten fort und sahen keinen Ausgleich des sich ergebenden Sinkens oder Ansteigens des Ventrikeldruckes auf die alte Höhe, was doch eintreten müßte, wenn lediglich durch den Vorgang der Ansaugung die Arbeit des Ventrikels momentan erleichtert wäre. Vielleicht wäre in der Folge dann sogar ein höherer als normaler Druck zu erwarten, wenn der rechte Ventrikel auch das angesaugte Blut weiter zu bewegen hätte.

Wenn wir während der ganzen Dauer der Atmung in verdichtete oder verdünnte Luft einen höheren oder niederen Druck im rechten Ventrikel messen konnten, so folgt daraus, daß durch verminderten intraalveolären Druck die Arbeit des rechten Ventrikels dauernd erleichtert, durch vermehrten intraalveolären Druck dauernd erschwert

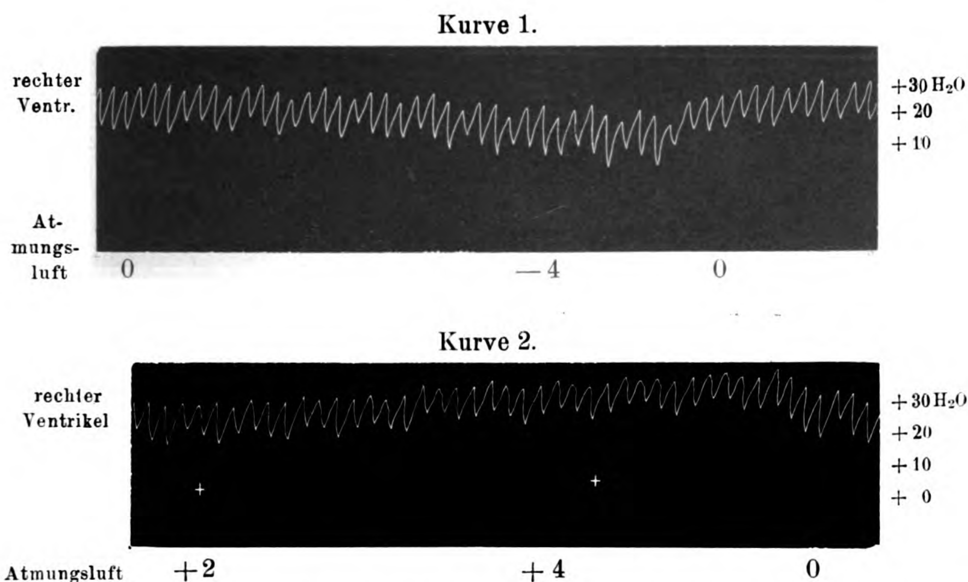


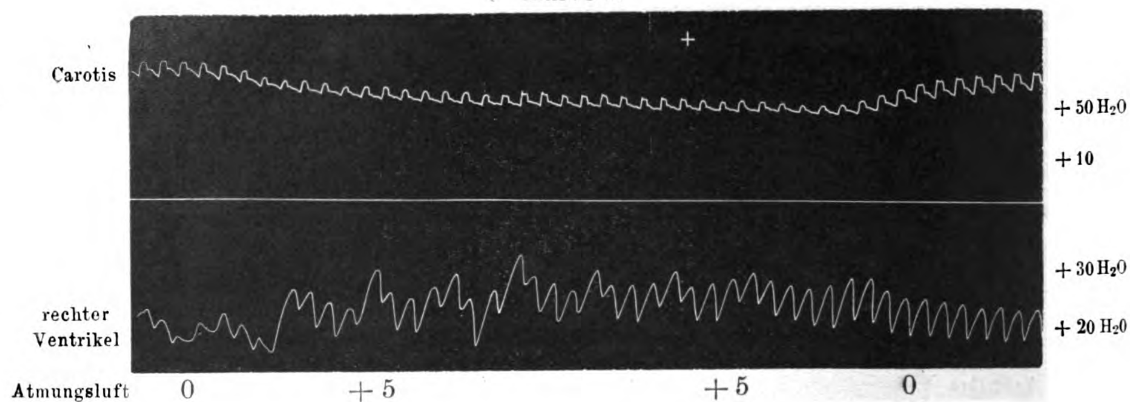
Fig. 1 und 2 stammen von demselben Tier; sie geben den Druck im rechten Ventrikel wieder; die untergedruckten Zahlen bedeuten den Druck im Atmungsreservoir (in cm aq). Die neben den Kurven eingetragenen Druckwerte lassen den absoluten Wert des Ventrikeldruckes und die Druckschwankungen in ihrer Höhe erkennen. Die Druckdifferenz trat entsprechend der Versuchsanordnung (Mariottesche Flaschen) allmählich ein und stieg in der Flasche, aus der das Tier atmete, zu den unter den Kurven vermerkten Höhen (Wassermanometer). Sie schwand jedoch momentan, indem die Lunge des Tieres durch den zweiten Schenkel des in die Trachea eingebundenen T-Rohres direkt atmosphärische Luft atmete (auf der Kurve bei 0).

ist, oder, daß die Strombahn des kleinen Kreislaufs durch Inspirationszug erweitert, durch Exspirationsdruck verengert wird. Das entspräche auch einer Erweiterung der Strombahn durch den Inspirationsvorgang, einer Verengerung durch den Exspirationsvorgang.

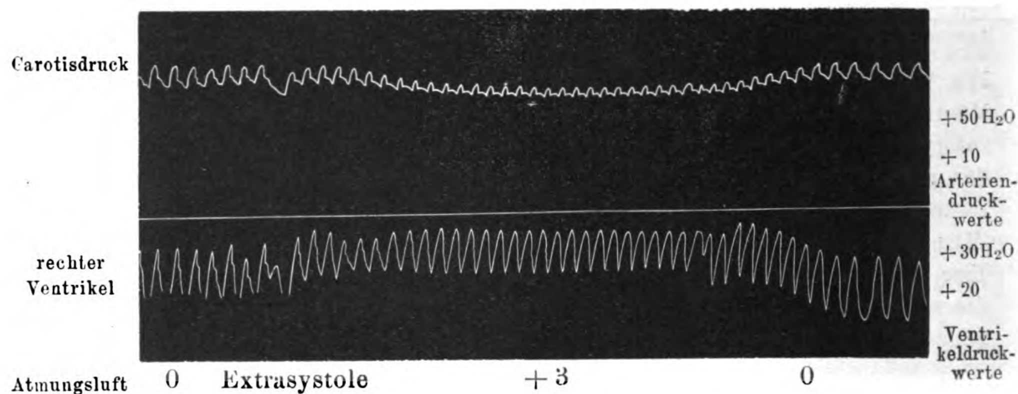
In allen angefertigten Kurven fanden wir das gleiche Verhalten: Ansteigen des Ventrikeldruckes bei Überdruckatmung, Sinken bei Unterdruckatmung. Zur Kontrolle der Versuche und um die Verhältnisse noch genauer darzustellen, legten wir bei gleicher Versuchsanordnung noch an die Carotis ein Manometer, um den Arteriendruck gleichzeitig mit dem Druck im rechten Herzen zu registrieren (Kurve 3—5).

Es ergab sich bei Atmung unter Überdruck wie auf den früheren Kurven immer das Ansteigen des Ventrikeldruckes, in der Carotis ein Abfall des Druckes. Die Carotisdrucksenkung erklärt sich durch eine Erschwerung des Lungenkreislaufes, es strömt bei Steigerung

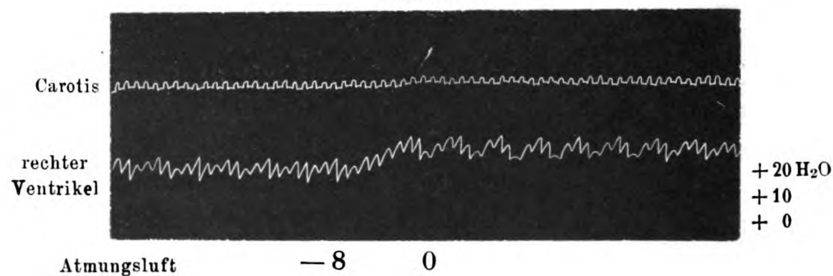
Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5.



Kurve 3—5. Sie stellen Kurven von verschiedenen Tieren dar. Der Atmungsdruck wurde hier sowohl zu Beginn als bei Beendigung der Versuche plötzlich verändert. Die Höhe der Druckveränderung für die Atmungsluft ist unter den Kurven angegeben, die Höhe der auftretenden Druckschwankungen in Carotis und im rechten Ventrikel ist nach den neben den Kurven angegebenen Druckwerten leicht zu beurteilen.

des Alveolardruckes dem linken Ventrikel trotz vermehrter Arbeit des rechten Ventrikels weniger Blut zu, infolgedessen ein Absinken des Druckes. Normalerweise werden diese Verhältnisse in kurzer Zeitdauer durch die Exspiration hervorgebracht.

Cloetta fand Erniedrigung des Carotisdruckes (merkwürdigerweise auch gleichzeitig Erniedrigung des Druckes im rechten Ventrikel), wenn die eine Lunge in vollkommener Inspirationsstellung fixiert wurde. Unsere Experimente berechtigen uns nicht, den Einfluß der Inspirationsstellung zu beurteilen; wohl aber erlauben sie eine Beurteilung des Inspirationsvorganges:

Kurve 5 entstand bei Nachahmung des Inspirationsvorganges durch Atmung in verdünnte Luft. Wir sehen an der Kurve, von der nur das letzte Stück wiedergegeben ist, wieder das schon gezeigte Sinken des Druckes im rechten Ventrikel, an der Carotis jedoch zeigt sich eine Druckveränderung nicht. Die Erleichterung im kleinen Kreislauf bleibt also im gesunden Organismus ohne direkte Einwirkung auf den großen, wenigstens auf dessen systolischen Druck.

Wir kommen also nach den Druckmessungen zu dem Resultat, daß die Arbeit des rechten Ventrikels durch den Inspirationszug erleichtert, durch den Exspirationsdruck erschwert wird, nach der Form der Carotiskurven insbesondere darf man schließen, daß der Exspirationsdruck auch die Blutfülle in den Lungen herabsetzt.

Den feineren mechanischen Vorgängen an den Gefäßen, welche zu diesem Ergebnis führen, nachzusinnen, würde zur theoretischen Spekulation führen, der wir jedenfalls eine größere Beweiskraft als den Ergebnissen von Versuchen nicht zusprechen können.

Cloetta hat gewiß recht, wenn er angibt, daß die Alveolen bei der Inspiration nicht Kugelform haben könnten; dies wird eben durch den Dondersschen Druck verhindert, denn da negativer intraalveolärer Druck herrscht, werden die Teile der Alveolenwandung ins Innere der Alveole vorsinken, welche am lockersten und elastischsten in der Wandung gegebettet sind. Diese Teile sind doch gewiß am ehesten die Gefäße und die gewebsreicheren Ecken, an denen die Alveolen zusammenstoßen. Die zwischen den Alveolenwänden verlaufenden Gefäße, besonders also die Kapillaren, welche den größten Anteil am Lungenkreislauf haben, am dünnwandigsten und nachgiebigsten sind, sollten nach unserer Ansicht durch den Dondersschen Druck am bedeutensten erweitert werden. Bei der Exspiration werden die eben nur angedeuteten Verhältnisse umgekehrt liegen. Durch den intraalveolären Überdruck, den Exspirationsdruck, werden zunächst die Teile komprimiert werden, welche am nachgiebigsten sind. Dies sind in erster Linie wieder die Gefäße, deren Inhalt abfließen kann. Die Zellen und Fasern des Lungengewebes sind sicher viel weniger kompressibel. Danach hätten wir mit der Exspiration eine Erleichterung

des Ausströmens des Blutes, eine Erschwerung des Einströmens in den kleinen Kreislauf; umgekehrt würde die Inspiration als Vorgang das Einströmen befördern, das Ausströmen erschweren. Davon geben die Kurven 4 und 5 ein direktes Bild. Der Atmungsvorgang wirkt also nicht nur als Pumpe für die Atmungsluft, sondern ganz ebenso für das Lungenblut, oder wie Plesch sagt, die Lunge atmet nicht nur Luft, sondern auch Blut.

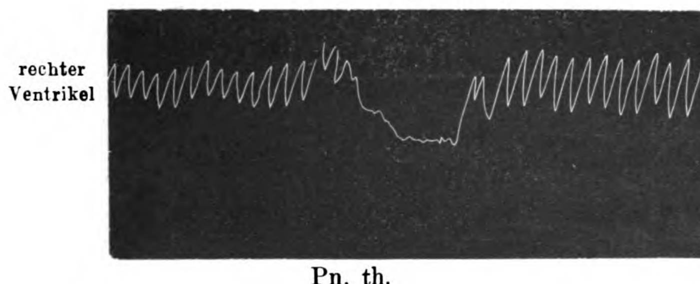
Ein Bedenken tauchte noch bei der Kritik der beschriebenen Versuche auf. Bei der Atmung in verdünnte Luft wird an sich doch der Thorax durch die atmosphärische Luft von außen komprimiert und die Lunge so in Exspirationsstellung gebracht, umgekehrt bei Überdruckatmung, und es scheinen hier zunächst Zustände geschaffen, nach welchen es unmöglich wäre, etwa Unterdruckatmung mit Inspiration in Parallele zu stellen, da die Bedeutung der Stellung der Lunge völlig vernachlässigt ist. Bei den von uns angewendeten Druckdifferenzen (gewöhnlich 4—8—12 cm + oder — H_2O), war die Beeiflussung der Thoraxweite jedoch außerordentlich gering. Sie betrug bei + 6H_2O gegen — 6H_2O am Brustumfang durchschnittlich 1 cm. Am Abdomen als Maß für den Zwerchfellstand war ein sicherer Umfangsunterschied nach einigem Bestande der Druckveränderung nicht nachweisbar.

Was aber diese Bedenken für die Kritik der unternommenen Versuche zuerst nach unserer Ansicht gegenstandslos machte, war die Berücksichtigung der großen Anpassungsfähigkeit des kleinen Kreislaufes, die durch die Lichtheimschen Versuche bekannt wurde, in denen die Beschränkung des Lungenstromgebietes auf die Hälfte den Druck in der Pulmonalis und dem rechten Ventrikel nicht erhöhte. Doch stellten wir einmal, um die vorerwähnten Bedenken zurückzuschlagen, dann aber weil das Verhalten der Durchblutung bei In- und Exspirationsstellung an sich wichtig genug erschien, eigene Versuche an, diese Verhältnisse zu registrieren.

Wir legten wie früher die Metallröhre zur Druckmessung in den rechten Ventrikel und stellten dann beiderseits einen künstlichen Pneumothorax her, indem die vorher freigelegte Pleura gleichzeitig durchstoßen wurde. Um ganz rein die dabei erfolgende Blutdruckänderung registrieren zu können, machten wir das Versuchstier (Kaninchen) durch längere forcierte künstliche Atmung vorher apnoisch. Dabei erhielten wir in mehreren Versuchen im Prinzip gleiche Kurven, vom folgenden Typ (Kurve 6).

Die Kurven registrieren also den Druck im rechten Ventrikel zunächst bei Ruhestellung der Lunge in Apnöe, also in Exspirations-

Kurve 6.



Pn. th.

stellung. Durch die mechanische Manipulation der Pleuraeröffnung treten vorübergehend Druckschwankungen auf, vor allem ein Sinken des Druckes, auf welche wir aber wegen der ziemlich heftigen mechanischen Verschiebungen auch im Meßapparat (Schläuche, Metallröhre) keinen Wert legen können. Alsbald erreicht aber der Druck im Ventrikel, auch nachdem die Lungenflügel vollkommen kollabiert sind, wieder den gleichen Stand wie vor der Eröffnung der Pleurahöhlen.

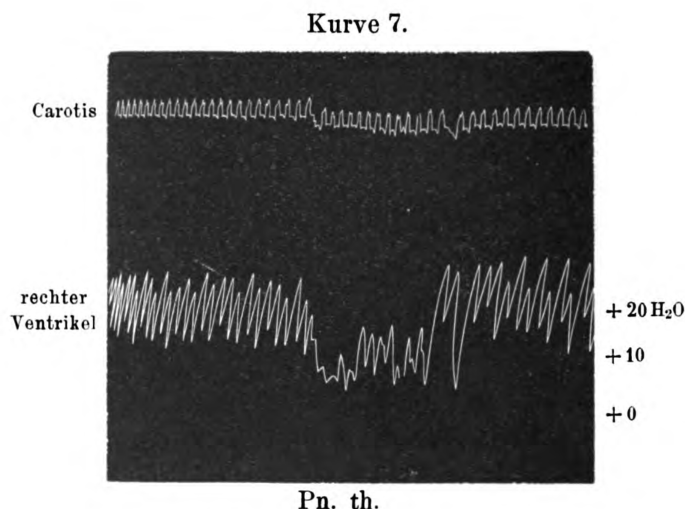
Die Kurven besagen also, daß die vollständig kollabierte Lunge der Arbeit des rechten Ventrikels den gleichen Widerstand entgegengesetzt, wie die Lunge in Exspirationsstellung, daß demnach auch die Füllung der Gefäße die gleiche sein werde. Das Ergebnis hat speziell für die Bedeutung der Pneumothoraxfrage eine gewisse Bedeutung und verallgemeinert dürfte es von neuem die relative Unabhängigkeit des kleinen Kreislaufes von der Stellung der Lunge darlegen.

Um nun die Gegensätze in der Stellung der Lungen noch größer zu gestalten, und vor allem die Druckhöhe im rechten Ventrikel bei Inspirationsstellung gegenüber der Exspirations- oder Kollapsstellung besonders zu registrieren, modifizierten wir die Versuche nochmals in folgender Weise.

Wir erzeugten eine Inspirationsstellung bei einem apnoisch gemachten Kaninchen durch die elektrische Reizung der Nervi phrenici, nachdem dieselben am Halse freigelegt waren. Vorher wurden die Hürthleschen Manometer zur Druckmessung mit dem rechten Ventrikel und mit der linken Carotis verbunden. Mit der Reizung der Phrenici wurde zugleich der Rippenbogen mechanisch gehoben, um die Inspirationsstellung vollkommen zu machen. Dann wurde, während der Hebel schrieb, mit dem Abbruche der Manipulationen, welche

diese Inspirationsstellung herbeiführten, zugleich der doppelseitige Pneumothorax angebracht und hierbei die Kurve 7 gewonnen.

Kurve 7.



Kurve 6 und 7. Bei der Marke Pn. th. wurde der doppelseitige Pneumothorax angelegt. Die momentane Druckveränderung ist wegen unvermeidlicher mechanischer Verschiebungen an Thorax und Meßapparat ohne Bedeutung.

Bei der Marke Pn. th. wurde der Pneumothorax gemacht, wie an der Kurve 6 tritt eine vorübergehende Drucksenkung sowohl im Ventrikel als an der Carotis ein; sobald die Lungen kollabiert sind, steht Ventrikel- und Carotisdruck wieder auf früherer Höhe. Diese Versuche sprechen dafür, daß die Kollapslunge beim (offenen) Pneumothorax für den Blutstrom denselben Widerstand bietet und deshalb von derselben Blutmenge durchflossen wird, wie die Lunge bei gewöhnlicher Atmung. Es erscheint hiernach wenig wahrscheinlich, daß der Heileffekt des Pneumothorax in einer besseren Durchblutung zu suchen sei.

Ebenso erscheint es nach unseren Versuchen unwahrscheinlich, daß eine Erhöhung der Mittellage eine Arbeitserleichterung für den rechten Ventrikel mit sich bringe. Wenn sich bei Herzkranken eine Erhöhung der Mittellage findet, so wäre dies nicht lediglich als mechanisches Hilfsmittel zur Erleichterung der Herzarbeit anzusehen. Vielleicht wird durch eine Vergrößerung der Atmungsfläche ein größerer Nutzeffekt für die Arterialisierung des Blutes erzielt; darüber sagen jedoch unsere Versuche nichts aus.

Dagegen sprechen unsere Versuche für die Zweckmäßigkeit des Atmens in verdünnte Luft bei solchen Zuständen, wo die Arbeit des rechten Ventrikels erleichtert werden soll; dies wird in praxi am häufigsten in Betracht kommen für die Fälle von Mitralfehlern und von chronischen Lungenleiden, wo der hypertrophische rechte Ventrikel zu erlahmen droht.

Auch beim Emphysem besteht eine Erschwerung der Arbeit des rechten Ventrikels, wie aus seiner Hypertrophie bei dieser Krankheit hervorgeht. Ob sie durch den Schwund von Lungenkapillaren allein erklärt werden kann, erscheint nach den Lichtheimschen Versuchen etwas fraglich. Cloetta, der von der Erschwerung des kleinen Kreislaufs durch die Inspirationsstellung überzeugt ist, schiebt diese Hypertrophie auf die Erhöhung der Mittellage. Die Erhöhung der Mittellage für das Emphysem an sich wird nun von Siebeck[1]) überhaupt bestritten; unsere eigenen Versuche machen es direkt unwahrscheinlich, daß Erhöhung der Mittellage eine Mehrarbeit für den rechten Ventrikel bedingt.

Vielleicht haben hier andere Momente einen wesentlicheren Einfluß: Die Verminderung der Elastizität der Lunge und namentlich des Thorax sind in den letzten Jahren vielfach betont worden. Es ist wohl möglich (freilich nicht erwiesen), daß hierdurch nicht nur die Lungenlüftung, sondern auch die respiratorische Unterstützung des Lungenkreislaufes beeinträchtigt werde. Hierzu kommt noch folgender Punkt: Die Beschwerden, welche ein Emphysem in unsere Behandlung führen, rühren vorzugsweise von der begleitenden Bronchitis, dem damit verbundenen, gewöhnlich sehr starken Husten und der Exspirationsbehinderung her. Die Exspiration wird dauernd mit besonderem Kraftaufwand ausgeführt. Beides, die behinderte und verstärkte Exspiration und besonders der Husten stellen Verhältnisse her, die denen bei der Atmung in verdichtete Luft in unseren Versuchen analog sind, sie bedingen also direkt eine Erschwerung des kleinen Kreislaufes, der Arbeit des rechten Ventrikels, auch ohne das Mitwirken eines Gefäßschwundes.

Ungeklärt waren uns noch die Veränderungen, welche nach Kronecker für den kleinen Kreislauf und die Arbeit des rechten Ventrikels in größeren Höhen hervorgerufen werden und die sogenannte Bergkrankheit erzeugen sollen. Die mechanische Theorie Kroneckers erklärte die bekannten Erscheinungen der Bergkrank-

1) Arch. f. klin. Med. 100, 1910.

heit als Folge von Stauungen im Lungenkreislaufe, die durch den in der Höhe verminderten Luftdruck erzeugt wird. Derselbe soll das Blut gewissermaßen durch Saugwirkung im kleinen Kreislauf zurückhalten.

Untersuchungen Romanoffs (Diss. Basel 1910) an isolierten Lungen ergaben das Gegenteil, indem festgestellt wurde, »daß Luftdruckverminderung in den Lungenalveolen auf die Zirkulation der Ringerschen Flüssigkeit in der Lungenblutbahn beschleunigend einwirkte«.

In Wahrheit scheint nun keine der beiden angenommenen Folgen einzutreten, wie es nach Blutdruckmessungen im Gebirge und in der pneumatischen Kammer schon zu erwarten war.

Die Kroneckersche Theorie, deren Richtigkeit von Mosso, Durig und anderen, nach experimentellen Untersuchungen von Fränkel und Geppert, Lazarus, Schirmusky, A. Loewy und den Engländern schon länger stark in Zweifel gezogen wurde, hat neuerdings C. Stäubli[1]) auf Grund zahlreicher Messungen sowie theoretischer Überlegungen zurückgewiesen.

Wir stellten nochmals Versuche in dieser Richtung an und untersuchten den Blutdruck im rechten Ventrikel, gleichzeitig auch den Carotisdruck, während das ganze Tier in eine verdünnte oder zur Kontrolle auch in eine verdichtete Atmosphäre gebracht war. Wir brachten das ätherisierte Versuchstier (Kaninchen) unter einen geräumigen, mit Glaswänden ausgestatteten und mittels Glaserkitt luftdicht auf die Tischplatte aufgesetzten Kasten; ein luftdicht (wie beim Brauerschen Überdruckapparat) eingefügter Gummiärmel ermöglichte, die Narkose zu unterhalten und etwa nötige kleine Änderungen in der Lage der Kanülen und ähnliches vorzunehmen. Durch Absaugen und Einpressen von Luft oder Sauerstoff veränderten wir den Druck im Kasten. Die Veränderung wurde durch ein angeschlossenes H_2O-Manometer gemessen. Mittels einer durch die Vena jugularis in den rechten Ventrikel eingelegten Metallröhre, die mit Trommel und Schreibhebel verbunden war, maßen wir auch hier zu gleicher Zeit den Druck im Ventrikel und in der Carotis. Die Trommel und die leitenden Schläuche (unelastischer Gummi), welche registrierten, stellten wir zunächst mit im Innern des Kastens auf. Wir setzten nun das Tier längere Zeit hindurch einem Über- oder Unterdruck von 4—6—8 cm

1) Das Höhenklima als therap. Faktor. Ergebnisse der inneren Medizin. XI, 1913.

H_2O aus und konnten dabei eine Veränderung des Druckes weder im Ventrikel noch an der Carotis bemerken. Wenn Kroneckers Theorie richtig wäre, hätten wir eine Druckerhöhung im rechten Ventrikel als Ausdruck der Stauung im Lungenkreislauf und bei einigermaßen starker Störung ein Absinken des Carotisdruckes finden müssen. Dies war aber auch bei wiederholten Versuchen niemals der Fall, durch Luftdruckveränderung im Kasten wurde eine Schwankung an den Druckkurven nicht erzielt.

Leiteten wir nun aber in einer zweiten Versuchsreihe die Schläuche, welche die Schreibhebel und die in Ventrikel und Carotis eingelegten Kanülen verbanden, durch die Wand der pneumatischen Kammer nach außen, so erhielten wir die folgenden Kurven (Kurven 8—11).

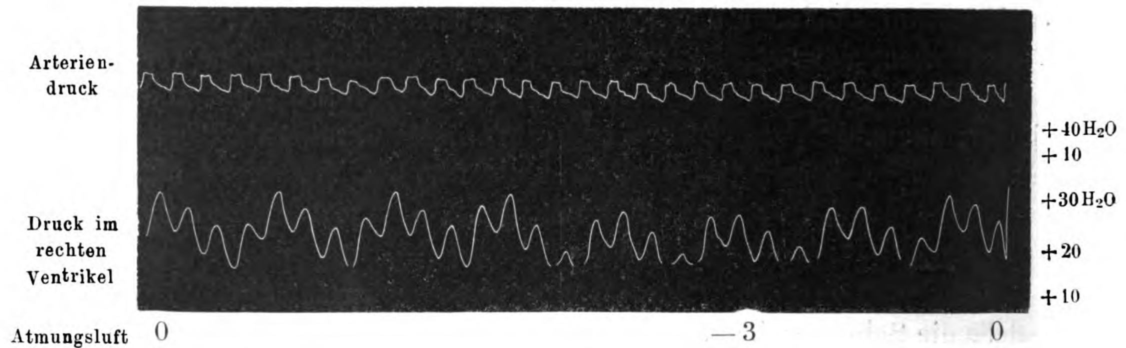
Welche Veränderung gegenüber der ersten Versuchsreihe lag vor? Während das Tier unter veränderten Luftdruck gesetzt wurde, wurden die Messungen des Blutdruckes unter gewöhnlichem Atmosphärendruck vorgenommen. Etwa als ob man einem Menschen die die Riva-Roccische Manschette im Hochgebirge angelegt, den Schlauch aber zur Hg-Säule in die Ebene geleitet hätte. Es wurde also der absolute Wert des Blutdruckes registriert. Durch Durig und Stäubli, neuerdings wieder durch Kuhn[1]), ist nachgewiesen, daß der Blutdruck, mit den gewöhnlichen Apparaten gemessen, in der Höhe (Monte Rosa, St. Moritz) sich nicht verändert, im besonderen nicht sinkt. Dies zeigten auch unsere ersten Versuche in der pneumatischen Kammer; ein Verhalten, das, wenn man der Kroneckerschen Theorie skeptisch gegenüberstand, nicht wundern konnte. Wir fanden in der zweiten Versuchsanordnung, was nach Stäubli von vornherein theoretisch klar war, daß nur der absolute Wert sinkt, aber doch nicht mehr, als eben der Höhendifferenz, dem Manometerstande entspricht. Dieses Verhalten findet sich in den Kurven 8—11 ausgesprochen. Die Wirkung auf den arteriellen Blutdruck war bei den von uns angewandten sehr geringen Druckdifferenzen nicht sehr deutlich.

Eine Nebenbeobachtung, welche immerhin nicht ohne Wert sein dürfte, fand sich darin, daß beim erschöpften Tiere, sobald es unter veränderten Druck gesetzt wurde, häufig Extrasystolen in der Schlagfolge des Herzens auftraten. Vgl. Kurve 11.

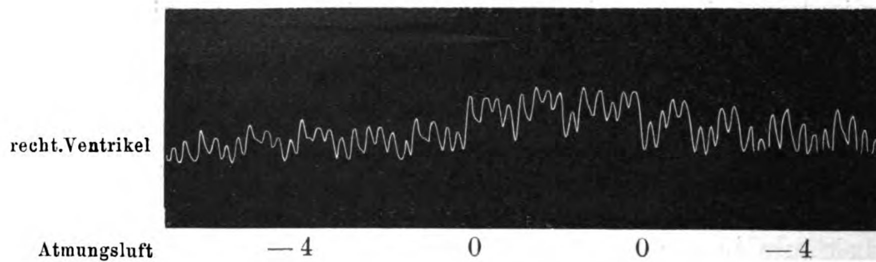
Nach diesen Versuchen ist also anzunehmen, daß durch verminderten Luftdruck eine Stauung im kleinen Kreislauf nicht auftritt, daß jedoch der absolute Wert sowohl des Druckes im rechten Ven-

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913.

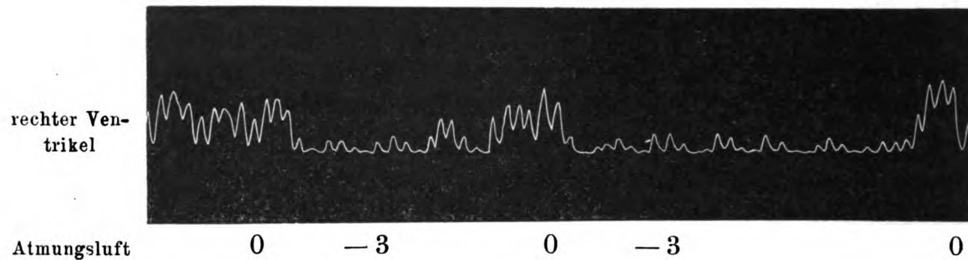
Kurve 8.



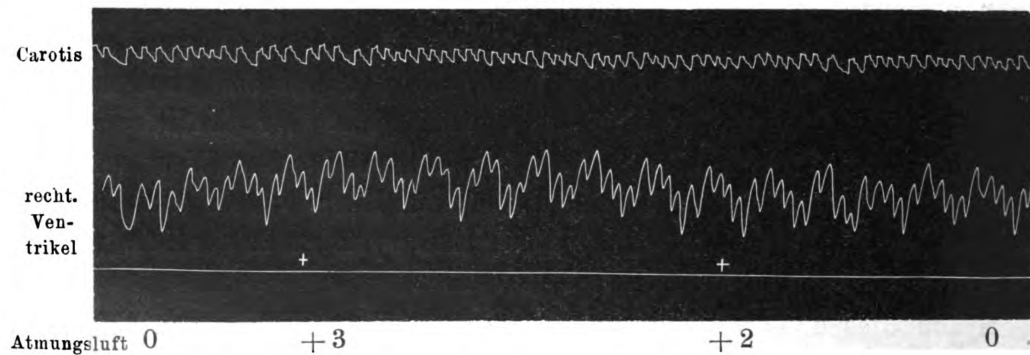
Kurve 9.



Kurve 10.



Kurve 11.



Kurven 8—11. Kurven von in die pneumatische Kammer eingeschlossenen Tieren. Der Meßapparat war jedoch außerhalb unter atmosphärischem Druck aufgestellt. Die Zahlen unter den Kurven bedeuten wieder die Druckveränderungen der Atmungsluft, auf Kurve 9 und 10 plötzlich eintretend. Kurve 11 ist die Kurve eines erschöpften Tieres, auf ihr finden sich reichlich Extrasystolen.

trikel, wie des Arteriendruckes entsprechend sinkt. Verschiebungen in der Blutverteilung treten nicht auf.

Ergebnisse.

1. Die Blutzirkulation durch die Lungen wird während der Inspiration begünstigt, während der Exspiration erschwert.

2. Der größere oder geringere Luftgehalt der Lungen an sich hat keinen wesentlichen Einfluß auf den Lungenkreislauf.

3. Auch Aufenthalt in verdünnter oder verdichteter Luft beeinflußt die Lungenzirkulation nicht.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich.

Beiträge zur Kenntnis des Fieberanstieges.

2. Mitteilung.

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 11 Kurven.)

In einer ersten Untersuchungsreihe[1]) war uns der Nachweis gelungen, daß durch Einspritzung pyrogenetischer Substanzen (verwendet wurde das Monomethylderivat des alizyklischen Tetrahydro-β-Naphthylamins)[2]) zuerst und zwar schon 15—20 Sekunden nach der intravenösen Injektion, die Temperatur in den Seitenventrikeln des Gehirns anstieg und daß dann erst nach einem bestimmten Intervall die Erhöhung sich auch in anderen Gehirnteilen und im Darm einstellte. Wir haben aus diesem Verhalten den Schluß gezogen, daß beim Eindringen spezifisch fiebererzeugender Substanzen in die Blutbahn zuerst das Gebiet der Temperaturregulierung funktionell gestört bzw. erregt, und daß dann von hier aus sekundär die allgemeine Temperaturerhöhung eingeleitet werde. Wenn auch die betreffenden Resultate eine andere Deutung nicht wohl zuließen, so erschien es uns doch in Anbetracht der prinzipiellen Bedeutung dieser Feststellung wünschenswert, noch auf anderem Wege den Beweis dafür zu erbringen, daß tatsächlich das anatomische Gebiet der Temperaturregulierung den Ort darstelle, wo wirklich zuerst die fiebererzeugende Substanz ihren Einfluß ausübt. Um diesen Beweis zu führen, sind wir von folgenden Überlegungen ausgegangen: Alle Organe, welche aus der allgemeinen Zirkulation spezifisch auf sie einwirkende Medikamente aufnehmen und dadurch eine Funktionsstörung erfahren, werden intensiver oder durch viel kleinere Dosen schon beeinflußt, wenn es gelingt, die betreffenden Substanzen direkt auf die empfindlichen Organe zu applizieren. Für unseren Fall würde dies also

1) Cloetta u. Waser, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 436.

2) Im folgenden wird für die Stammbase stets die Abkürzung β-T. gebraucht.

bedeuten einen Versuch mit der direkten Einbringung der fiebererzeugenden Substanz in das Gebiet des Wärmezentrums zu machen, sowie die dort sich daran anschließenden thermischen Veränderungen festzustellen[1]. In weiterer Verfolgung dieser Aufgabe haben wir dann auch noch untersucht, ob und in welcher Art die thermischen Verhältnisse beim Wärmestich sich unterscheiden von denen bei Einwirkung chemischer Substanzen und ob Unterschiede zwischen den beiden Gehirnhemisphären sich feststellen lassen.

Versuchsanordnung.

Die Technik war im allgemeinen die gleiche wie bei den früheren Versuchen. Wie es aber immer geht, wenn man sich länger mit einem Gegenstand beschäftigt, es steigen die Ansprüche und es wächst die technische Gewandtheit. Zunächst traten wir mit der Firma Hartmann & Braun in Frankfurt a. M. in Verhandlungen für Beschaffung eines für unsere Zwecke noch besser geeigneten Galvanometers. In zuvorkommendster Weise haben die Herren uns eine Reihe von Wickelungen hergestellt, bis schließlich der geeignete Typ für den speziellen Zweck erreicht war. Das neue Galvanometer unterschied sich sehr vorteilhaft von dem früheren, indem die Schwingungsdauer nach jeder neuen Einstellung nur noch 7 Sekunden betrug. Dabei war die Deutlichkeit der Ausschläge durchaus nicht herabgesetzt; denn die Stromempfindlichkeit betrug 2×10^{-8} Amp., so daß bei einem inneren Widerstand von 5 Ohm und einem äußeren von etwa 8 Ohm das Instrument bei einem Abstand des Fernrohrs von 1 m für $^1/_{100}{}^\circ$ noch 1,3 mm Ausschlag gab.

Da sich ferner herausgestellt hatte, daß der Konstantandraht von 0,2 mm Durchmesser in Anbetracht der notwendigen Länge einen zu großen Widerstand bildete, haben wir solchen Draht von 0,5 mm genommen, während der Kupferdraht auf 0,2 mm belassen wurde. Um aber die Thermoelemente trotzdem so dünn als möglich zu gestalten, haben wir die Enden des Konstantandrahtes auf eine Länge von 2—3 cm bis auf die Dicke von 0,2 mm abgezogen, so daß die Gesamtdicke der fertigen Elemente nicht mehr als 0,6 mm betrug. Gezwungen durch die größere Empfindlichkeit der Apparatur, haben wir ferner noch mehr Sorgfalt auf die Isolierung der Leitung, namentlich gegen Wärmeeinflüsse, verwendet. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß schon das Anfassen der doppelt umsponnenen Drähte selbst 10 cm hinter der Lötstelle sofort elektromotorische Kräfte auslöste. Wir haben deshalb gleich hinter den eigentlichen Elementen die Drähte durch feine Kautschukschläuche hindurchgezogen und so auf eine Länge von etwa 30 cm völlig isoliert, so daß kleine Temperaturschwankungen durch Anfassen usw. sich nicht mehr bis zur Lötstelle fortpflanzen konnten. Durch technische Verbesserungen an der konstanten Wärmequelle, dem siedenden Äther, gelang es, während mehrerer Stunden eine gleichmäßige

1) Während der Drucklegung ist eine Arbeit von H. G. Barbour und E. S. Wing (Journ. of Pharmak. and Experim. Therap. Bd. 5, S. 105) erschienen, in welcher ebenfalls über intrazerebrale Injektion verschiedener Substanzen berichtet wird, aber ohne gleichzeitige Temperaturmessungen.

Einstellung bis auf $^1/_{100}{}^0$ zu erreichen. Unter diesen Voraussetzungen konnten mit solchen Elementen, wenn sie einmal richtig im Körper untergebracht und richtig eingestellt waren, mit Sicherheit Temperaturdifferenzen von $^1/_{100}{}^0$ abgelesen werden. Traten unregelmäßige Schwankungen bei ruhigem Verhalten der Tiere auf, so konnte man bestimmt annehmen, daß technisch irgendwo eine Fehlerquelle existiere. Dank der kurzen Schwingungsdauer des neuen Galvanometers war es uns auch möglich, die Ablesungen an zwei Elementen gleichzeitig vorzunehmen, da zwischen der ersten und zweiten Ablesung nur etwa 12 Sekunden Zeit verloren gingen. Erfreulicherweise haben die Experimente mit dieser nun physikalisch wohl einwandfreien Einrichtung eine Bestätigung und Erweiterung unserer früheren Ergebnisse gebracht.

An Stelle der kleinen Trepanöffnungen im Schädel der Tiere haben wir für die Thermoelemente diesmal nur noch kleine Löchlein von etwa 0,9 mm Durchmesser gebohrt. Es erhält so der in das Gehirn eingeführte Draht durch den engen Knochenkanal eine sehr gute Führung und läßt sich dann ausgezeichnet mit warmem Wachs befestigen. Eine Abkühlung der Gehirnoberfläche wird dadurch auch gänzlich vermieden. Die Einführung der Elemente geschah stets am Aisenstatschen Punkte. Nur für die Ausführung der intrazerebralen Injektionen haben wir noch kleine Trepanöffnungen von 4 mm Durchmesser angelegt, um eine größere Bewegungsfreiheit für die Richtung der einzustoßenden Hohlnadel zu haben. Sämtliche Tiere wurden für die Versuche liegend auf einem Brettchen fixiert; zur allgemeinen Beruhigung bekamen sie subkutan in etwa der Hälfte der Versuche je 0,2 – 0,35 g Chloralhydrat. Ein Unterschied im Fieberverlauf wird dadurch nicht bedingt, wohl aber halten sich die Tiere dann fast vollkommen ruhig, was uns für die Ablesungsergebnisse sehr wichtig erscheint, da schon leichte Zuckungen der Muskulatur an irgendeiner der Beobachtungsstellen unmotivierte Ausschläge hervorrufen können. Die Tiere waren stets mit dem Bauch auf einem elektrischen Thermophor gelagert, der durch einen Rheostaten auf sieben verschiedene Temperaturgrade eingestellt werden konnte. Für die Messung der Rektaltemperatur wurde ein sehr empfindliches und genau auf die Thermoelemente geeichtes Hg-Thermometer benutzt, desgleichen für die Hauttemperatur. Mit der Operation wurde immer erst begonnen, wenn die allgemeine Körpertemperatur des Tieres, gemessen an der Rektaltemperatur, während einiger Zeit ganz konstant, d. h. auf etwa $^1/_{50}{}^0$ genau, sich eingestellt hatte. Die kleine Schädeloperation wurde immer in Lokalanästhesie ausgeführt. Stets wurde im Anschluß an die Versuche die anatomische Kontrolle am Gehirn ausgeführt. Um die feinen Stichöffnungen der Thermoelemente dabei wieder zu finden, wurden sie vor der Versenkung mit Tusche bestrichen.

I. Versuche mit intrazerebraler Injektion pyrogener Substanzen.

Konform dem aufgestellten Programm wurde zuerst der Einfluß intrazerebraler Injektionen geprüft.

Für diese Versuche wurde in den rechten oder linken Seitenventrikel am Aisenstatschen Punkte ein Thermoelement eingeführt und gut mit

Wachs befestigt. Ungefähr 3 mm weiter zurück wurde dann auf der gleichen Seite eine kleine Trepanöffnung angelegt und eine feine Injektionsnadel in die Dura eingestochen und in dieser Stellung ebenfalls durch warmes Wachs fixiert. Um eine Verstopfung der Kanüle zu verhindern, war ihr Lumen durch ein genau passendes Drähtchen ausgefüllt. Dann wurde die Hautwunde wieder möglichst geschlossen und über das Ganze ein Watte-Gazeverband angelegt, aus dem nur das Element und die Kanüle herausragten. Sowie sich die Temperatur im Gehirn vollkommen eingestellt hatte, was meist nach 15 Minuten[1]) der Fall war, und auch die Rektaltemperatur ganz konstant geworden war, wurde das Drähtchen aus der Kanüle zurückgezogen und eine Präzisionsspritze mit $^1/_{20}$ ccm Einteilung aufgesetzt. Jetzt wurde die Nadel vorsichtig bis zur Hirnbasis eingeführt, wobei man leicht die Direktion noch variieren konnte und die betreffende Menge, $^1/_{20}$-$^1/_{10}$ ccm, Lösung der Base β-T. oder deren Monomethylderivat eingespritzt. Dann wurde die Nadel vorsichtig zurückgezogen und der Verband wieder gut angedrückt.

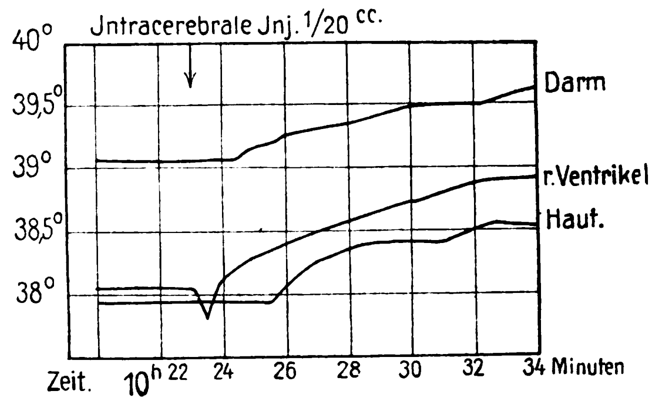
Zunächst wurde natürlich ein Versuch mit Injektion von Ringierlösung ausgeführt, der aber innerhalb 15 Minuten nur eine Steigerung von 0,07° hervorrief. Bei fast allen unseren Injektionsversuchen trat im Moment der Einspritzung eine kleine und rasch vorübergehende Senkung der Ventrikeltemperatur auf, weil es nie möglich war, die Temperatur der eingespritzten Lösung ganz genau auf die Hirntemperatur einzustellen. Durch die Manipulationen bis zur Injektion trat stets eine kleine und nicht berechenbare Abkühlung ein. Es wäre dies zu vermeiden gewesen, wenn wir die Lösung etwas wärmer eingespritzt hätten. Dann hätte sich aber der gegenteilige Effekt, nämlich eine vorübergehende Steigerung der Ventrikeltemperatur, ergeben und es wäre in diesem Falle noch schwieriger zu entscheiden gewesen, in welchem Moment der effektive Temperaturanstieg im Ventrikel begann. Meist betrug auch die Senkung nicht mehr als 0,2-0,3°.

Wir wollen nun zunächst einige Versuchsergebnisse anführen.

Versuch 6.

Kaninchen, 1900 g, ♀ (s. Kurve 1). Thermoelement im rechten Seitenventrikel, Injektionsnadel auf der gleichen Seite. 10,23 Uhr wird $^1/_{20}$ ccm einer 4 $^0/_0$ igen Lösung von Monomethyl-β-T. eingespritzt. Sogleich geringe Senkung der Ventrikeltemperatur mit rasch nachfolgender Steigerung, die andauernd weitergeht und 50 Sekunden nach der Injektion schon die Ausgangstemperatur überschreitet. Es entwickelt sich nun ein typisches Fieber, so daß schon 10 Minuten nach der Injektion die Ventrikeltemperatur um

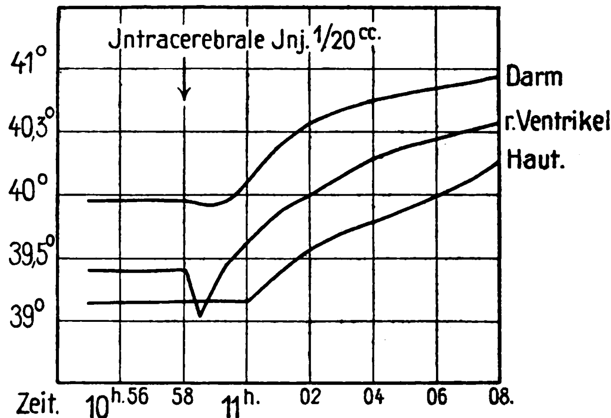
1) Die Einstellung dauert so lange, weil durch die Operation eine Abkühlung, durch das warme Wachs eine Erwärmung stattfindet und dieser Einfluß sich dann erst unter dem Verband wieder völlig ausgleichen muß.



Kurve 1.
Thermoelement rechts, Injektion ebenfalls rechts.

0,85° erhöht ist und nach weiteren 10 Minuten eine Erhöhung von 1,25° erreicht hat. Die Rektaltemperatur beginnt 60 Sekunden nach der Injektion zu steigen, die Haut 50 Sekunden später. Die Kurve 1 gibt den Ablauf des Temperaturanstieges wieder.

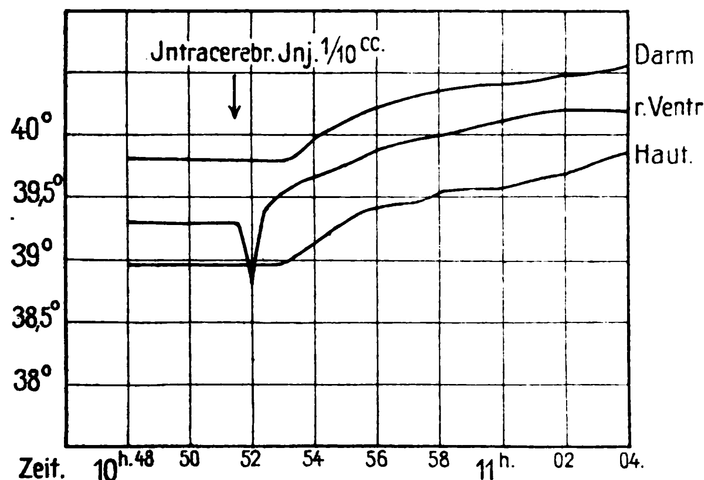
Fast noch hübscher werden die betreffenden Veränderungen illustriert durch die Kurve 2 des Versuches 13. Das Tier trug ebenfalls



Kurve 2.
Thermoelement im rechten Ventrikel, Injektion ebenda.

Thermoelemente und Kanüle rechts. Es wurden diesmal nur $^1/_{20}$ ccm einer 2 % igen Lösung der Base β-T. injiziert, also nur 1 mg Substanz. Auch hier sofort eine kräftige Senkung mit rasch nachfolgender starker Fieberbewegung, so daß die Ventrikeltemperatur schon 3 Minuten nach der Injektion 0,47° über die Ausgangstemperatur gestiegen ist. Der Darm beginnt 90 Sekunden nach der Einspritzung zu steigen, die Haut 120 Sekunden später.

Bei einem anderen Versuch, 12, Kurve 3, wurde die Anordnung insofern variiert, als das Thermoelement rechts, die Injektion aber links ausgeführt wurde. Es ergibt sich aus der Kurve, daß diese andere Disposition gar nichts im Ablauf der Reaktion änderte, ein Beweis dafür, daß die Nadel jedenfalls direkt im Ventrikel lag und durch dessen Kommunikation mit dem anderen Seitenventrikel auch augenblicklich die Temperatur der rechten Seite beeinflußt wurde, und zwar zunächst auch wieder in negativem Sinne durch die zu

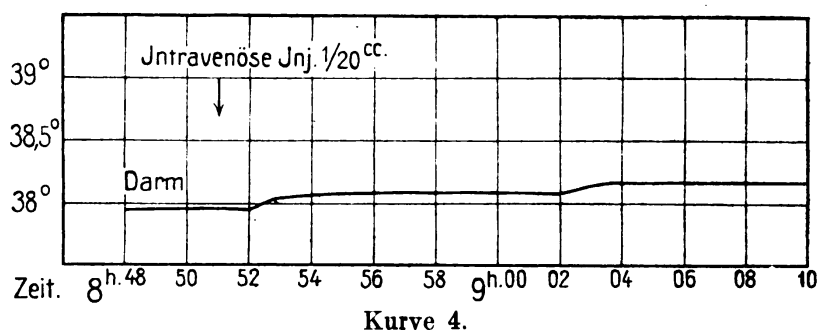


Kurve 3.
Thermoelement rechts, Injektion im linken Ventrikel 2 mg.

kühle Flüssigkeit. Schon einige Sekunden später setzt dann auch hier die Steigerung gerade so ein, wie wenn die Injektion auf der gleichen Seite gemacht worden wäre. Eingespritzt wurden diesmal $^1/_{10}$ ccm einer 2 $^0/_0$ igen Lösung von β-T. = 2 mg Substanz. Auch hier beginnt der Darm 40 Sekunden nach der Ventrikeltemperatur zu steigen.

Zum Vergleich der Wirkungsintensität zwischen der intrazerebralen mit der intravenösen Injektion derselben Substanzen sei auf unsere früheren Versuche verwiesen. Aus denselben geht hervor, daß im Anfang eine intravenöse Injektion von 30 mg Monomethylderivat des β-T. eine Steigerung der Darmtemperatur von durchschnittlich 1° hervorrief innerhalb 10 Minuten. In Anbetracht der kleinen Dosen, wie wir sie bei der intrazerebralen Injektion anwendeten, haben wir nochmals einen Kontrollversuch mit nur 2 und 4 mg der Base ausgeführt, wobei das Gehirn der Tiere unverletzt blieb und nur die Darmtemperatur gemessen wurde. 50—60 Sekunden nach der Injektion begann die Temperatur im Darm zu steigen; die

innerhalb 10 Minuten erreichten Werte schwankten zwischen 0,3 und 0,43°. Die Kurve 4 gibt das Bild der Steigerung nach einer solchen Injektion von 2 mg Monomethylderivat des β-T. Durch Vergleich mit den Kurven nach intrazerebraler Injektion wird der Unterschied

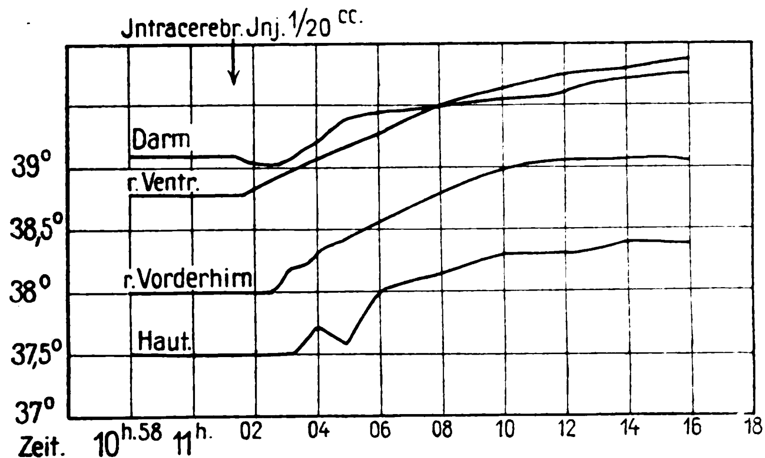


Kurve 4.

Kontrollversuch mit intravenöser Injektion von 2 mg Monomethyl-β-T.

in der Wirkung recht deutlich vor Augen geführt. Es erweist sich somit die intrazerebrale Injektion bedeutend wirksamer. Auf einen für die Beurteilung der Resultate sehr wichtigen Punkt möchten wir hier noch besonders hinweisen: Alle derartigen Vergleichsversuche haben nur Gültigkeit und Wert für die ersten 20—30 Minuten nach der intrazerebralen Injektion. Von diesem Zeitpunkt ab beginnt nämlich schon mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit ein durch die Nadeleinführung und Injektion bedingtes Stichfieber, auf rein mechanischer Basis beruhend, so daß dann durch Addition der Wirkungen unklare Verhältnisse entstehen; es ergibt sich das Nähere aus den weiter unten mitzuteilenden Versuchen über reines Stichfieber.

In gleicher Weise, wie die oben erwähnten, sind noch eine Reihe analoger Versuche verlaufen. Regelmäßig etwa 50 Sekunden nach der intraventrikulären Injektion beginnt die Temperatur des Ventrikels zu steigen. Sehr wahrscheinlich tritt diese Steigerung sogar schon früher auf, aber ein Teil der produzierten Wärme wird zunächst verbraucht, um die durch die Injektion bedingte Unterkühlung zu kompensieren (siehe hierzu Kurve 5, wo keine Unterkühlung eintrat). Dann folgt der Darm und zuletzt die Haut. Aus dem Umstand, daß die Steigerung der Darmtemperatur fast zur gleichen Zeit nach der intrazerebralen Injektion eintritt, wie nach der intravenösen, dürfen wir schließen, daß die Steigerung im Darm bei beiden Applikationsweisen sekundär bedingt ist durch die vorausgehende Veränderung am Temperaturregulierungszentrum. Denn es erscheint ganz aus-



Kurve 5.
Thermoelement im rechten Ventrikel und Vorderhirn, Injektion links, 2 mg.

geschlossen, daß die allgemeine Resorption vom Liquor cerebalis aus ebenso schnell erfolge wie bei der intravenösen Injektion, wobei dann auch noch die große Differenz in der Dosierung zu berücksichtigen wäre. Wir dürfen somit in dem Ergebnis dieses Versuches eine Bestätigung unserer früher ausgesprochenen Ansicht, daß durch die Injektion fiebererregender Substanzen in allererster Linie das Temperaturregulierungszentrum funktionell erregt werde, erblicken.

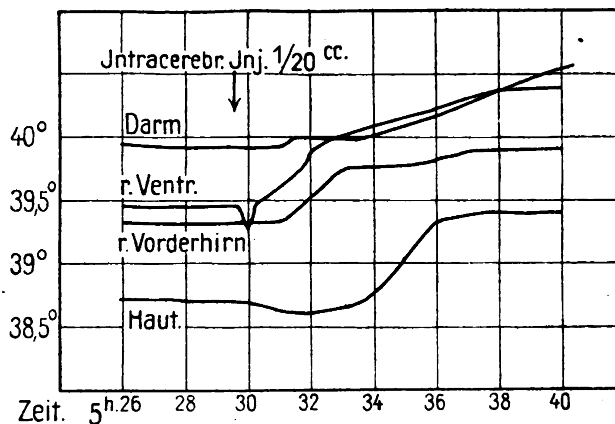
Mittels des neuen Galvanometers waren wir nun auch in der Lage, zu kontrollieren, ob unsere früheren Resultate in bezug auf das vom Ventrikel abweichende Verhalten des Vorderhirns richtig waren. Damals konnten wir noch nicht gleichzeitig die Temperatur im Ventrikel und Vorderhirn genügend rasch feststellen und mußten uns darauf beschränken, aus einer Reihe von Einzelversuchen mit kontinuierlichen Messungen jeweils im Ventrikel oder im Vorderhirn den Zeitpunkt des Anstieges nach der intravenösen Injektion festzustellen. Es hatte sich dabei ergeben, daß regelmäßig die Temperatur im Vorderhirn 40—60 Sekunden später zu steigen begann als im Ventrikel. Wir haben nun bei intrazerebraler Injektion sowohl Ventrikel als Vorderhirn beim gleichen Tier beobachtet.

Versuch 15 (Kurve 5). Kaninchen, 2050 g.

Es wird ein Thermoelement am Aisenstatschen Punkt in den rechten Ventrikel eingeführt und ebenso eines in das rechte Vorderhirn. Dann wird auf der linken Seite die Trepanationsöffnung für die Hohlnadel gemacht und alle drei Objekte durch Wachs und Verband gut fixiert. Nach-

dem die Temperatur an beiden Hirnstellen und im Darm konstant geworden, wurde die Nadel in den linken Ventrikel vorgestoßen, $^1/_{20}$ ccm einer $4\,^0/_0$igen Lösung = 2 mg des Monomethylderivates des β-T. eingespritzt und die Nadel vorsichtig wieder zurückgezogen. Durch einen glücklichen Zufall hatte hier die Injektionslösung genau die Temperatur des Ventrikels, so daß gar keine Veränderung an den beiden Thermoelementen durch die Injektion ausgelöst wurde. 15 Sekunden nach der Injektion beginnt die Ventrikeltemperatur zu steigen, das Vorderhirn folgt 40 Sekunden später nach, der Darm beginnt 70 Sekunden nach dem Ventrikel. Kurve 5 zeigt die zeitlichen Verhältnisse der verschiedenen Temperatursteigerungen. Technisch wurde die Temperaturregistrierung an beiden Stellen dadurch ermöglicht, daß während der Injektion das Thermoelement des Ventrikels zur Beobachtung eingestellt blieb und so lange kontrolliert wurde, bis es, nach 15 Sekunden, zu steigen begann; dann wurde sofort auf das des Vorderhirns umgestellt und dabei konstatiert, daß es seine Temperatur noch nicht verändert hatte.

Ganz ähnlich verlief Versuch 19. Auch hier wurden die beiden Thermoelemente im rechten Vorderhirn und rechten Ventrikel untergebracht und dann die Injektion in den linken Seitenventrikel gemacht. Es wurden $^1/_{20}$ ccm einer $2\,^0/_0$igen Lösung = 1 mg des Monomethylderivates eingespritzt. Die darauf eintretenden Veränderungen zeigt die Kurve 6. Hier



Kurve 6.

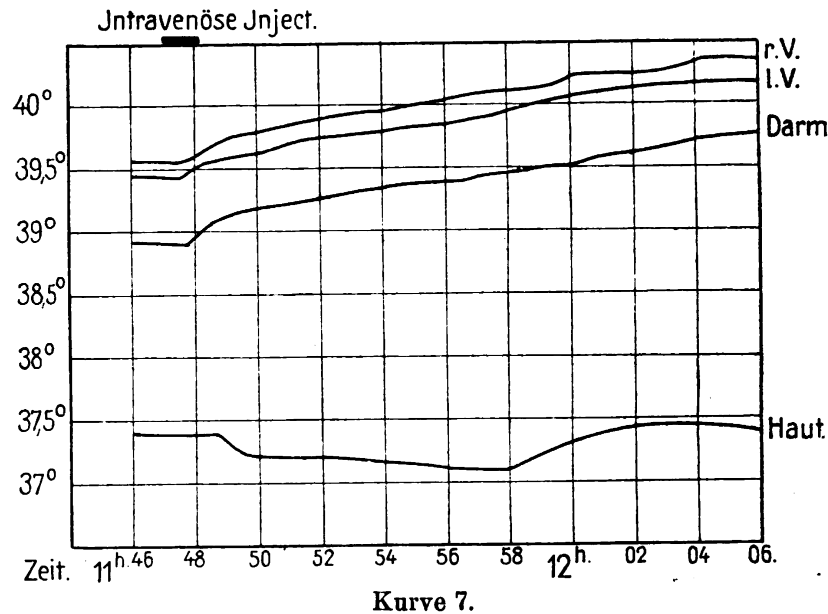
Thermoelemente im rechten Ventrikel und Vorderhirn, Injektion links, 1 mg.

war die Lösung wieder etwas zu kühl gewesen; deshalb eine ganz kurzdauernde Senkung von 0,25° im rechten Ventrikel, worauf dann aber sofort und dauernd die Temperatur zu steigen beginnt. Die Temperatur des Vorderhirns wird durch die injizierte Flüssigkeit gar nicht beeinflußt, wie dies auch zu erwarten war; trotzdem somit hier keine Senkung auszugleichen war, ist der Anstieg deutlich um 25 Sekunden verzögert gegenüber dem Ventrikel, während der Darm in diesem Experiment sogar erst 3 Minuten 20 Sekunden später kontinuierlich zu steigen beginnt. Die Hauttemperatur zeigt in diesem Versuch besonders hübsch die initiale Senkung mit nachfolgender Steigerung.

Wir bekommen somit bei der intrazerebralen Applikation sehr kleiner Mengen der gelösten fiebererregenden Substanzen genau die gleichen Resultate, wie bei der intravenösen Einverleibung mehrfach größerer Mengen, d. h. primär Anstieg der Temperatur am Aisenstatschen Punkt, sekundär im Vorderhirn, tertiär im Darm, quaternär in der Haut.

Nicht jeder Versuch verläuft natürlich so instruktiv wie die hier reproduzierten. Ist z. B. die Lösung zu kühl, so werden die genauen zeitlichen Verhältnisse im Ventrikel durch die starke Senkung etwas verwischt. Macht das Tier beim Einstoßen der Nadel z. B. eine Zuckung mit den Hinterbeinen, so steigt sofort, wenn auch nur vorübergehend, die Temperatur im Rektum etwas an. Es erfordert viel Umsicht und Geduld, wenn man ganz einwandfreie Resultate erhalten soll. Namentlich müssen die handelnden Personen gut eingearbeitet sein.

Bei den erwähnten Versuchen hatte sich ergeben, daß die Temperatursteigerung in gleicher Weise eintritt, ob die Injektion in den rechten oder linken Ventrikel gemacht werde und daß auch kein Unterschied besteht, ob dabei das Thermoelement sich auf der Seite der Injektion oder auf der anderen befinde. Es war damit schon sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Zentren der beiden Hemisphären bei lokaler Applikation des Giftes am Fieberanstieg sich in gleicher Weise beteiligen. Immerhin konnte doch noch eine Differenz zwischen beiden Seiten bestehen für den Fall, daß die fiebererregende Substanz von der Blutbahn aus ans Zentralnervensystem gelangte. Mit Hilfe unserer neuen Einrichtung war es uns ermöglicht, auch bei intravenöser Injektion fast gleichzeitig die beiden Ventrikel zu beobachten. Es wurden zu diesem Zweck (Versuch 21, Kurve 7) bei einem Kaninchen von 1850 g in den rechten und linken Ventrikel die Thermoelemente versenkt und nachdem dieselben, sowie die Darm- und Hauttemperatur konstant geworden, wurden 8 mg des Monomethylderivates von β-T. intravenös eingespritzt. Die Kurve 7 zeigt, wie die beiden Ventrikel zur gleichen Zeit zu steigen beginnen und wie diese Steigerung auch ganz gleichmäßig auf beiden sich fortsetzt, so daß eine fast ganz parallele Kurve entsteht. Auffallend ist dabei, daß die beiden Thermoelemente nicht genau die gleiche Temperatur zeigten, sondern um etwa 0,13° voneinander differierten. Wir hatten ja schon bei den Doppelversuchen im Vorderhirnventrikel Differenzen zwischen den Temperaturen verschiedener Hirnteile, sogar der gleichen Seite, bekommen. Bei der



Kurve 7.

Intravenöse Injektion von 8 mg Monomethyl-β-T., Thermoelemente in beiden Ventrikeln.

Sektion des Tieres 21 ergab sich, daß das Thermoelement des linken Ventrikels, welches etwas niedriger stand, etwa 1 mm weiter nach außen von der Medianlinie stand als das rechte. Es wird einmal eine besondere Untersuchung darüber zu veranstalten sein, wodurch diese merkwürdigen Unterschiede bedingt sind. Auch hier beginnt der Darm etwas später zu steigen und die Haut weist sogar eine nicht unbeträchtliche Senkung auf, wie überhaupt deren Verhalten, was auch nicht zu verwundern, im allgemeinen am wenigsten gleichmäßig ist. Da auch noch bei anderen solchen Versuchen sich der völlige Parallelismus zwischen links und rechts ergab, so dürfen wir annehmen, daß die beiden Seitenventrikel bei Einwirkung fiebererregender Substanzen auch in gleicher Weise beeinflußt werden.

II. Untersuchungen über die durch den Wärmestich bedingten Veränderungen.

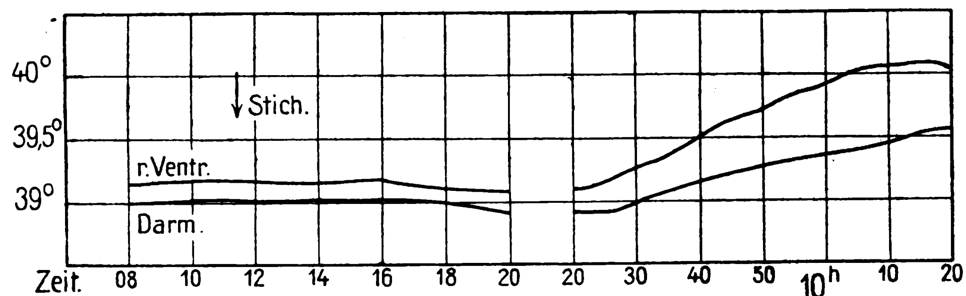
Nachdem uns die oben mitgeteilten wie auch die früheren Versuche die fast momentan einsetzende funktionelle Reaktion des Temperaturregulierungszentrums auf die intravenöse wie die intrazerebrale Injektion spezifisch fiebererregender Substanzen gezeigt hatten, lag es nahe, auch den Einfluß des rein mechanischen Wärmestiches auf das

funktionelle Verhalten des Zentrums zu prüfen. Wie der Wärmestich wirkt, darüber haben wir ja noch keine sicheren Anhaltspunkte. Man kann sich denken, daß die Fieberentstehung = Funktionsänderung des betreffendens Zentrums tatsächlich nur das Resultat eines mechanischen Insultes der betreffenden Nervensubstanz sei, ein Vorgang, dessen Möglichkeit uns die pathologische Erfahrung in vielen Beispielen am zentralen und peripheren Nervensystem immer wieder zeigt. Es ist aber auch denkbar, daß der betreffende Eingriff rein mechanisch zunächst nichts auslöst und daß dann erst sekundär Einflüsse sich bilden, welche eine Funktionsstörung veranlassen. Es erschien uns deshalb aussichtsreich, die bisher beim Studium chemischer Einwirkungen benutzte Methodik auch auf den Temperaturstich zu übertragen und festzustellen, inwiefern durch denselben die Funktion des Zentrums verändert wird, namentlich in zeitlicher Hinsicht und wie die übrigen Temperaturgebiete sich dazu verhalten werden. Es mußte sich damit auch die Frage, ob chemische und mechanische Erregung des Temperaturregulierungszentrums gleich- oder ungleichwertig seien, entscheiden lassen.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche wie bei den anderen Experimenten, indem das Thermoelement bald in den rechten, bald in den linken Ventrikel versenkt und dann der Temperaturstich auf der gleichen oder der entgegengesetzten Seite ausgeführt wurde. Etwa 2—3 mm hinter dem Thermoelement wurde eine kleine Trepanöffnung gemacht, wie für die Injektionsversuche und die Dura kreuzweise gespalten. Nach Sistierung der kleinen Blutung wurde ein 3 mm dicker Glasstab auf die Dura aufgesetzt und derselbe mit Wachs in dem Trepanloch sowie an der Schädeloberfläche befestigt. Dann wurde wieder die Haut möglichst vereinigt und ein Verband angelegt. Nachdem sich das Thermoelement konstant eingestellt hatte, wurde mit dem aus dem Verbande hervorragenden Glasstab der Stich ausgeführt, wobei die Richtung so genommen wurde, daß er möglichst auf die gleiche Stelle traf, wo das Thermoelement sich befand oder auf die korrespondierende, wenn der Stich auf der anderen Seite ausgeführt wurde.

Es zeigte sich bei dieser Versuchsserie sehr bald, daß hier schwieriger sichere Resultate zu erhalten waren, als bei der chemischen Beeinflussung. Die Methode des Wärmestiches ist eben doch eine recht rohe und sie schafft Verletzungen, die in keinem Verhältnisse stehen zu den feinen Manipulationen, die uns bis dahin bei den Untersuchungen am Gehirn genügt hatten. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die Angaben über den absoluten und zeitlichen Erfolg des Wärmestiches bei den verschiedenen Autoren außerordentlich schwanken. Die Durchsicht einer Reihe solcher, in der Literatur niedergelegter Protokolle, ergibt, daß die Temperatur-

erhöhung im Rektum, etwas anderes wurde ja nicht festgestellt, gewöhnlich erst nach 1—3 Stunden eintritt. Nur bei einigen Versuchen von Jacobj[1]), bei welchen die Kaninchen ähnlich behandelt wurden, wie die unsrigen, d. h. möglichst sorgfältig vor Abkühlung geschützt, erschien die Temperaturerhöhung schon nach etwa 30 Minuten, aber auch nicht immer. Mitunter versagt ja auch ein Stich vollständig. Einen solchen Fall haben wir ebenfalls erlebt. Ferner kommt es nicht selten vor, daß die Tiere beim Ausführen des Stiches Zuckungen in den hinteren Extremitäten bekommen, was die Rektaltemperatur erhöht, oder daß sie anfangen, kleine kontinuierliche Kaubewegungen auszuführen, was die Temperatur des Gehirns zu erhöhen scheint. Solche kleine Zwischenfälle sind ja wohl den anderen Autoren auch vorgekommen, aber sie haben dieselben nicht besonders erwähnt, weil sie für ihre Beobachtungen keine Störungen bildeten. Infolge derartiger Störungen mußten einige Versuche ausgeschaltet werden und nur solche wurden als maßgebend anerkannt, bei denen die Tiere sich vollkommen ruhig verhielten und die Sektion keine besonderen Veränderungen, wie Blutungen usw., ergab. Um ein möglichst sicheres Bild von dem Effekt des Wärmestiches zu erhalten, haben wir die Versuche zunächst in der Weise ausgeführt, daß Thermoelement und Stich sich auf der gleichen Seite befanden. Ein Beispiel für die dabei erhaltenen Resultate liefert der Versuch 23 an einem 2100 g schweren Kaninchen; die Operation wurde rechts ausgeführt. Wie die Kurve 8 deutlich zeigt, erfolgte auf den Stich

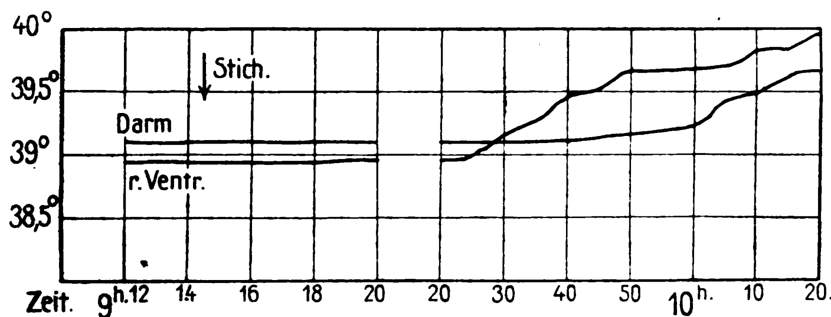


Kurve 8.
Thermoelement im rechten Ventrikel, Stich rechts.
Im 1. Teil der Kurve jede Einteilung = 2 Minuten.
» 2. » » » » » = 10 »

nicht die geringste Änderung der Ventrikel- oder Darmtemperatur und erst 15 Minuten später beginnt ganz plötzlich die Ventrikeltemperatur konstant zu steigen, und 8 Minuten später folgt der Darm

1) Jacobj, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 129.

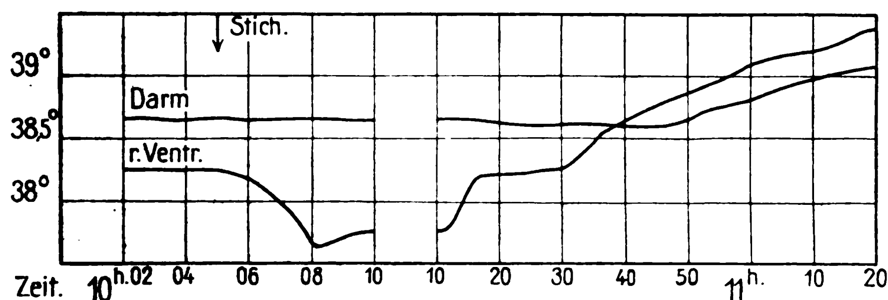
nach. Die Sektion ergab, daß Thermoelement und Stichkanal sich am Boden des Ventrikels beinahe berührt hatten. In Versuch 30 wurde die Verteilung geändert, indem das Thermoelement in den rechten Ventrikel kam, der Stich aber links ausgeführt wurde (Kurve 9). Auch hierbei zeigte das Tier auf den Stich selber nicht die geringste Reaktion, bis 10 Minuten später plötzlich der Ventrikel anfängt zu steigen, während der Darm auch diesmal recht zögernd nachfolgt und erst 30 Minuten später intensiver zu steigen beginnt.



Kurve 9.

Thermoelement im rechten Ventrikel, Stich links.
Im 1. Teil der Kurve jede Einteilung = 2 Minuten.
» 2. » » » » » = 10 »

Die gleiche Versuchsanordnung wurde innegehalten in Versuch 31 (Kurve 10). Hier trat sogar fast momentan nach dem auf der anderen Seite ausgeführten Wärmestich eine ziemlich bedeutende



Kurve 10.

Thermoelement im rechten Ventrikel, Stich links.
Im 1. Teil der Kurve jede Einteilung = 2 Minuten.
» 2. » » » » » = 10 »

paradoxe Reaktion auf, indem zunächst die Temperatur des Ventrikels nicht unbeträchtlich abfiel, nach 12 Minuten den ursprünglichen Stand wieder erreichte und darauf etwa 10 Minuten verharrte. Die eigentliche Steigerung der Ventrikeltemperatur setzte auch hier ziemlich

unvermittelt 25 Minuten nach dem Wärmestich und zwar recht ausgiebig ein. Auch in diesem Versuch beginnt der Darm erst etwa 15 Minuten nach dem Ventrikel und wiederum nur zögernd zu steigen. Das in diesem Versuch beschriebene paradoxe Verhalten des Ventrikels als momentane Reaktion auf den Temperaturstich wurde sonst nie beobachtet; die Temperatur desselben blieb immer ganz unverändert.

Aus den angeführten Versuchsresultaten ergibt sich, daß der Ventrikel, in welchem der Stich ausgeführt wurde, nicht stärker reagiert als der unverletzte auf der anderen Seite und daß beim Stich links z. B. doch der rechte Ventrikel nach einiger Zeit zu fiebern beginnt und zwar im Durchschnitt nicht später als der gleichseitige dies tut. Es spricht dieses Verhalten dafür, daß die beiden Zentren gleichzeitig und gleichartig arbeiten und zwar auch dann, wenn eine direkte Kommunikation des Reizes, wie bei den Injektionen, zwischen rechts und links nicht besteht. Immerhin waren in den einzelnen Versuchen die Zeitunterschiede zwischen Stich und Temperaturanstieg recht wechselnd, so daß man nicht mit Bestimmtheit sagen konnte, ob wirklich der Stich die beiden Zentren genau zur gleichen Zeit beeinflusse, wie dies bei der Einwirkung gelöster Substanzen so deutlich der Fall war. Es erschien aber gerade mit Rücksicht auf die Interpretation der eigentlichen Ursache des Stichfiebers sehr wesentlich festzustellen, ob eine solche zeitliche Koinzidenz bestehe. Um diese Feststellung zu ermöglichen, sind wir in ähnlicher Weise vorgegangen, wie bei den analogen Injektionsversuchen. Es wurden in den linken und rechten Ventrikel Thermoelemente versenkt, der Wärmestich aber nur rechts ausgeführt (Versuch 24). Das Galvanometer blieb bei der Stichausführung auf den rechten Ventrikel eingestellt und als sich hier nach einigen Sekunden keine Änderung zeigte, wurde es auf den linken Ventrikel umgestellt, der sich auch als völlig unbeeinflußt zeigte. Alle 15 Sekunden wurden nun abwechselnd die beiden Ventrikel kontrolliert: sie zeigten 8 Minuten lang nicht die geringste Veränderung (Kurve 11). Dann trat in beiden eine geringe Senkung von 0,05—0,1° ein und hierauf begann gleichmäßig auf beiden Seiten etwa 29 Minuten nach dem Wärmestich der Anstieg. Der Darm machte diesmal ziemlich getreulich die Bewegungen zeitlich mit und ebenso die Haut.

Die Versuchsserien 1 und 2 beweisen, daß zwischen den spezifischen Temperaturtoxinen und dem mechanischen Wärmestich ein Unterschied besteht in der Art und Weise, wie sie beide auf das

Temperaturregulierungszentrum einwirken. Während die chemischen Substanzen sowohl bei der intravenösen wie intrazerebralen Injektion schon nach etwa $^1/_2$ Minute die Tätigkeit des Zentrums erhöhen, scheint die mechanische Verletzung zunächst ohne jeden Einfluß. In unseren elf diesbezüglichen Versuchen ist es nur ein einziges Mal vorgekommen, daß die Temperatur ganz kurz nach dem Stich zu steigen begann. Was dieses ausnahmsweise Verhalten bedingte, konnten wir nicht eruieren. Bei allen übrigen Experimenten dauerte es 15 bis 47 Minuten nach dem Stich, bis dann, allerdings ziemlich plötzlich,

Kurve 11.

Thermoelement im rechten und linken Ventrikel, Stich rechts.
In der 1. Hälfte der Kurve entspricht jede Einteilung = 2 Minuten.
» » 2. » » » » » » = 10 »

die konstante Steigerung und zwar gleichzeitig und gleich intensiv in beiden Ventrikeln einsetzte. Es verhalten sich somit nach einem bestimmten Intervall seit dem Stich die Zentren gerade so, wie wenn am Ende dieses Intervalls eine fiebererregende gelöste Substanz eingespritzt worden wäre. Der Darm macht dieses Latenzstadium regelmäßig auch mit; es unterscheidet sich aber sein endlich eintretender Anstieg von dem bei den Injektionsversuchen dadurch, daß nicht innerhalb eines kurzen und ziemlich gleichmäßigen Intervalls von etwa 1 Minute nach dem Ventrikel sein Anstieg erfolgt, sondern erst einige Minuten später. Zudem ist die Erhöhung eine viel allmählichere. Ganz gleich liegen somit die Verhältnisse nach dem Stich auch in dem Momente nicht, wo im Ventrikel die Reaktion einsetzt, wie bei der Injektion fiebererzeugender gelöster Substanzen.

Wir begnügen uns vorläufig mit der Feststellung dieser Tatsachen. Klare Schlüsse zu ziehen auf das Wesen und die Ursache des Stichfiebers gestatten sie uns noch nicht. Es wird im Gegenteil

noch ziemlicher Arbeit bedürfen, um diesen letzteren Vorgang aufzuklären. Ist dies einmal gelungen, dann wird es auch möglich sein, zu entscheiden, ob es nur eine oder mehrere Arten der Fieberentstehung gibt. Wir hoffen, in dieser Richtung weiter arbeiten zu können.

Zusammenfassung.

Durch die intrazerebrale Injektion von β-T. oder dessen Monomethylderivat in das Gebiet der Seitenventrikel läßt sich fast der gleiche Fieberanstieg erzeugen, wie bei der intravenösen Injektion derselben Substanzen. Die dazu nötige Menge ist aber bei der intrazerebralen Injektion um ein Mehrfaches kleiner als bei der intravenösen. Die Temperaturmessungen erfolgten mittels feiner Thermoelemente, welche noch Differenzen von $^1/_{100}{}^\circ$ zu erkennen gestatteten.

Nach der intrazerebralen Injektion beginnt die Temperatursteigerung zuerst im Ventrikel, dann folgt das Vorderhirn und zuletzt der Darm.

Es besteht kein Unterschied, ob die intrazerebrale Injektion rechts oder links gemacht wird. Wird nur auf einer Seite eingespritzt, so steigt die Temperatur in beiden Ventrikeln zu gleicher Zeit und gleich stark; desgleichen auch bei der intravenösen Injektion.

Im Gegensatz zu den Resultaten bei Injektion spezifischer Fiebergifte ruft die Ausführung des Temperaturstiches weder momentan noch in den folgenden Minuten eine Temperatursteigerung weder im Ventrikel, noch im Darm hervor. Auch wenn Stichkanal und Thermoelement sich am selben Punkte im Ventrikel treffen, so verursacht trotzdem der Stich gar keine Änderung der Temperatur des Ventrikels. In Anbetracht der Feinheit der Apparatur wäre es sicher gelungen, selbst eine Änderung von der Dauer einer Sekunde schon zu registrieren. Erst 15—46 Minuten nach dem Stich beginnt die Temperatur im Gehirn zu steigen, während der Darm erst einige Minuten später und langsamer nachfolgt. Wird der Stich auf einer Seite ausgeführt, während die Thermoelemente in beiden Ventrikeln andauernd kontrolliert werden, so ergibt sich, daß rechter und linker Ventrikel zeitlich, qualitativ und quantitativ ganz gleich reagieren. Es setzt dies voraus, daß in dem Moment, wo die Temperatur nach dem einseitigen Stich zu steigen beginnt auch eine die beiden Ventrikel gleichzeitig und gleichartig beeinflussende Veränderung entstanden sein muß.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.

12. Hirnbefunde an durch Hirnreizung hyperthermisch gemachten Kaninchen und ihre Beziehungen zur Hyperthermie.

Von

Dr. med. **H. Walbaum**,

Assistent am Institut.

(Mit 1 Tafel.)

In den letzten Jahren sind verschiedene Arbeiten[1]) aus dem hiesigen Institut veröffentlicht worden, die dazu dienen sollten, unsere Kenntnisse über das Zustandekommen der Hyperthermie nach dem sogenannten »Wärmestich« zu fördern. Die bei den neueren dieser Versuche gewonnenen Kaninchengehirne habe ich inzwischen anatomisch untersucht, und über die hierbei erhobenen Befunde soll im folgenden berichtet werden.

Zunächst sei, da sie für das genauere Verständnis notwendig ist, die von uns geübte Technik der Operation sowie ihr Entwicklungsgang kurz dargelegt.

Schon in seiner ersten Mitteilung hat Jacobj darauf hingewiesen, daß auch bei den früher üblichen Wärmestichverfahren für das Zustandekommen der Hyperthermie weniger die Verletzung der bis dahin als Zentren für die Wärmeregulierung angesehenen Hirnteile als vielmehr eine Reizung der Ventrikel oder ihrer Umgebung das Wesentliche sei; nicht also eigentlich die durch den Stich gesetzte Verletzung der Gehirnganglien, sondern die durch diese Verletzung im Ventrikel verursachte Reizung. Man hätte demnach richtiger zu

1) Jacobj, Therapeut. Monatsh. 1911, S. 291ff.; Jacobj und Roemer, dieses Archiv Bd. 70, S. 149ff.; Krauß, ebenda Bd. 72, S. 97ff.; Jacobj, ebenda Bd. 72, S. 129ff.; Walbaum, ebenda Bd. 72, S. 153ff.

sprechen von einer »Hirnreizung, durch die eine Hyperthermie erzeugt wird«, statt von einem »Wärmestich«.

Nach dieser Erkenntnis führten wir die Stichoperation so aus, daß mit möglichster Sicherheit der Ventrikel an seiner weitesten Stelle, d. h. am Zusammentritt von Vorder- und Hinterhorn getroffen wurde. Als die für die Erreichung dieses Ventrikelabschnittes günstigste Einstichstelle hatte sich schon durch die Absaugungsversuche Roemers der im vorderen Winkel der Pfeil- und Koronarnaht, von beiden Nähten je etwa 3 mm entfernte Punkt ergeben. Späterhin, als sich unsere Aufmerksamkeit auf die Hypophyse richtete und wir uns bemühten, in das Infundibulum zu gelangen, wurde in einigen Fällen auch in der Medianlinie eingegangen. Als Einstichinstrument benutzten wir in unseren späteren Versuchen den schon von Jacobj und Roemer verwendeten und beschriebenen konischen Glastrichter von etwa 1 mm Lichtweite, der beim Einstechen mit einem genau in das Lumen des Trichters passenden dünnen Glasstabe armiert war. Nach der Trepanierung und möglichst unblutigen Durchtrennung der Dura wurde der mit dem Stab armierte Glastrichter eingeführt, der Stab herausgezogen und dann eventuell der Trichter so weit wieder nach oben gezogen, bis die in dem Glasrohr aufsteigende pulsierende Ventrikelflüssigkeit zeigte, daß die Ventrikelhöhle erreicht war. Da hierbei meist eine Verletzung der unter dem Ventrikel gelegenen Hirnteile nicht vermieden werden konnte, so suchten wir durch genaue Messungen an normalen, sagittal an der Stichstelle durchschnittenen Kaninchengehirnen genau die Tiefenlage des Ventrikels festzustellen. Diese liegt nach unseren Messungen zwischen 11 und 15 mm, und es ist deshalb klar, daß man auch auf diese Weise nicht immer gleich zum Ziele: Erreichung der Ventrikelhöhle ohne Verletzung unter ihr gelegener Hirnteile, kommt. Nach Eindringen in die Ventrikelhöhle wurde die betreffende Substanz (s. u.), gegebenenfalls mit Hilfe des Glasstabes, in den Ventrikel hineinbefördert, dann die Trepanöffnung nach Zurückziehung des Glastrichters durch einen Paraffinwattepfropf reizlos geschlossen und hierauf die Hautwunde genäht. Um die Wärmeverluste bei der Operation zu vermeiden, bekam das Tier als Unterlage eine dicke, auf Körpertemperatur erwärmte Filzplatte und wurde das Ganze bedeckt mit einem Wärmedeckel[1]), aus dem nur der Kopf des Tieres herausschaute. Dieser Wärmedeckel berührte das Tier an keiner Stelle; seine vordere und hintere Öffnung wurde durch Watte verstopft. Natürlich

1) Vgl. Jacobj und Roemer, a. a. O.

darf man den Wärmedeckel nicht wesentlich über die Tiertemperatur erwärmen und muß außerdem die Operation tunlichst beschleunigen (sie läßt sich in 5 Minuten gut ausführen), da sonst Veränderungen der Temperatur eintreten können, wie ich sie in meiner letzten Mitteilung bei Versuchen im Wärmekasten usw. beschrieben habe. Über die Methode der Temperaturmessungen hat bereits Krauß in seiner Arbeit berichtet.

Bekanntlich war Jacobj, nachdem er erkannt hatte, wie wichtig die Karbolsäure oder andere Reizmittel für den Erfolg des »Wärmestiches« waren, dazu übergegangen, diese Substanzen — insbesondere die Karbolsäure — absichtlich tropfenweise in die Ventrikelhöhle zu bringen. Dieses Verfahren der Karbolsäurereizung ist auch bei unseren späteren Versuchen (Krauß) noch vielfach angewendet worden, und die hyperthermischen Erfolge waren, was den Grad der Hyperthermie anbetrifft, im allgemeinen günstige. Als es aber bei den Nitrit-, Arbeits- und Scherversuchen uns darauf ankommen mußte, eine möglichst lange Dauer der Hyperthermie zu erzielen, ließ uns die Karbolsäurereizung des öfteren im Stiche, weil die Hyperthermie zu schnell wieder vorüberging. Diesem Übelstande wurde erst abgeholfen, als wir statt der Karbolsäure metallisches Hg. in den Ventrikel brachten, ein Verfahren, das Jacobj schon bei früheren Versuchen mit Roemer angewendet hatte. Mit Hilfe dieser Quecksilbermethode erzielten wir mit ungleich größerer Sicherheit eine hochgradige, lang andauernde Hyperthermie, und daneben bot das Hg. noch den Vorteil, daß bei der anatomischen Untersuchung der Gehirne seine genaue Lage festgestellt werden konnte, was bei den vorher verwendeten Flüssigkeiten natürlich nicht der Fall war. Um zu sehen, ob bei den Quecksilberstichen das Quecksilber etwa chemisch oder, wie er vermutete, nur mechanisch durch seinen Druck wirke, führte Jacobj noch einige Operationen aus, bei denen er statt des Hg. ein mit Tusche gefärbtes Paraffingemisch einführte, das chemisch ja sicher reizlos ist. Die Technik war hier insofern eine etwas andere, als dieses Gemisch mit Hilfe einer kleinen Pravazspritze injiziert werden mußte, um sicher ins Infundibulum zu gelangen, auch war es hier, da ein Aufsteigen von Flüssigkeit in der Metallkanüle natürlich nicht sichtbar war, nötig, die Stichtiefe in der vorerwähnten Weise durch Messung festzustellen. Die Temperaturerhöhung nach diesen Paraffininjektionen war eine mindestens ebenso erhebliche und lang andauernde wie bei den Quecksilberstichen (bemerkenswert war dabei, daß das Maximum erst verhältnismäßig spät erreicht wurde), und es ist deshalb wohl der Schluß berechtigt, daß, wie bei

dem letzteren, auch bei dem Quecksilberverfahren nicht eine chemische, sondern rein mechanische Wirkung das temperatursteigernde Moment war.

Zur Vorbereitung für die anatomische Untersuchung wurden die Gehirne bei der Sektion möglichst vorsichtig aus der Schädelkaspel losgelöst, so daß sie auf der Schädelbasis noch festsaßen, und dann für längere Zeit in zweimal gewechselter 2—4%iger Formalinlösung (d. h. 5—10% des käuflichen Formaldehyd) gehärtet. Sodann wurden sie, falls die Lösung von der Schädelbasis ohne Hg-Verlust möglich war, in 10—20%ige Gelatine eingebettet, auf einen Holzzylinder mit Gelatine aufgeklebt und endlich für mehrere Tage wieder in 4%ige Formalinlösung gebracht, so daß auch die Gelatine den zum Schneiden nötigen Grad von Härte erhielt. War die Lösung von der Basis nicht möglich, so wurde das auf der Basis noch festsitzende Gehirn in derselben Weise behandelt. Nach genügender Härtung der Gelatine wurde dann das Gehirn in möglichst horizontal gerichtete Scheiben von etwa 3 mm Dicke zerlegt, wobei wir uns eines auf einem Porzellanringe ruhenden feuchten Mikrotommessers bedienten. Die Schnittführung war dabei eine horizontale. Auf diese Weise gelingt es sehr leicht eine Verlagerung des Hg durch das schneidende Messer zu verhindern; größere Hg-Kugeln werden dabei glatt durchschnitten und sind durch die eingedrungene Gelatine so gut fixiert, daß selbst beim Umdrehen und nur etwas vorsichtigem Hantieren mit den Schnitten die z. T. durchschnitten Hg-Teile aus den Scheiben nicht herausfallen. Auch Verlagerungen der Hirnteile sind dabei so gut wie ausgeschlossen, höchstens kann es zu Zerrungen und Zerreißungen der oft sehr feinen Plexus chorioidei in der Ventrikelhöhle kommen.

Bei der Sektion der frischen Gehirne fanden sich meist mehr oder weniger feste und ausgedehnte Verwachsungen zwischen Dura und Schädelknochen, wie sie ja auch unter normalen Verhältnissen vorkommen. Fast ebenso häufig fanden wir aber auch solche Verwachsungen zwischen Dura und Hirnsubstanz, die im Verein mit der meist stark hyperämischen Hirnoberfläche auf alte oder neue meningitische Prozesse schließen lassen. Bei der Lösung dieser Verwachsungen kam es wohl zuweilen zu Hg-Verlusten, wenn nämlich ein Teil des Hg zwischen Dura und Hirnsubstanz gelangt war.

Eine solche »Verirrung« des Quecksilbers ist leicht möglich, wenn man beim ersten Einstich — besonders bei etwas seitlicher Lage des Stiches — mit Glasstab und Sonde bis auf die Dura durchgedrungen ist. Hebt man dann die Glassonde, bis das Aufsteigen von Ventrikelflüssigkeit

die Lage ihrer Spitze im Ventrikel anzeigt, so wird zwar die Hauptmasse des Hg in dem Ventrikel bzw. im Infundibulum liegen bleiben, ein kleiner Teil aber auch durch den vorher gemachten Stichkanal bis auf die Dura hinabfallen können.

Jacobj und Roemer hatten aus dem ihnen seinerzeit zur Verfügung stehenden Materiale den Eindruck gewonnen, daß eine gute Stichwirkung meist mit einer deutlichen Erweiterung des betreffenden Ventrikels verbunden war und daß der Grad dieser Ventrikelerweiterung mit der Güte der thermischen Wirkung in einer gewissen Beziehung zu stehen schien. Es ist ja nicht leicht Ventrikelerweiterungen als pathologisch zu erkennen. Vorgetäuscht werden kann eine schwache Erweiterung schon durch eine etwas abweichende Schnittrichtung, und selbst hochgradige Weite der Ventrikel kommt, wie ich an Präparaten von Herrn Prof. Brodmann gesehen habe, auch bei normalen Kaninchen gelegentlich vor. Immerhin muß aber betont werden, daß bei den Gehirnen unserer hyperthermisch gemachten Tiere die Ventrikelerweiterung oft sehr stark ausgeprägt war und daß ein geringerer Grad von Ventrikelerweiterung so gut wie niemals vermißt wurde. Den Grad der Erweiterung aber in eine direkte Beziehung zur Höhe der Temperaturwirkung zu setzen, ist nach kritischer Durchsicht unseres Materials nicht möglich. Dasselbe gilt für die oft in den erweiterten Ventrikeln sich findenden Blutergüsse: zuweilen fehlten sie bei hoher Temperatursteigerung ganz, während sie bei wesentlich geringerem Temperaturerfolg nicht selten vorhanden waren. Diese Blutungen sind in einzelnen Fällen klein bis punktförmig, in anderen Fällen aber so ausgedehnt, daß man sie direkt für die Ursache der Ventrikelerweiterung halten möchte.

Schon früher haben Jacobj und Roemer auf Grund ihrer Befunde die Vermutung ausgesprochen, daß den Plexus chorioidei eine Bedeutung für die Temperaturregulierung zukommen könne, wohl weil sie zu der Lymphbildung in den Ventrikeln in Beziehung stehen. Sie fanden bei erfolgreicher (d. h. mit starker Temperaturerhöhung verlaufender) Ventrikelreizung den betreffenden Plexus chorioideus meist stark hyperämisch. Nach dem über unsere Technik der Schnitte Gesagten wird es ohne weiteres einleuchten, daß es oft schwierig war, bei der anatomischen Untersuchung ein genaues Bild der Plexus zu gewinnen, da sie leicht durch den Schnitt verzerrt oder gar zerrissen werden, besonders wenn die Ventrikelerweiterung recht deutlich ausgesprochen ist. In den mit reichlichem Bluterguß gefüllten Ventrikeln blieben die Plexus überhaupt schwer erkennbar; in anderen Fällen erschienen sie hämorrhagisch verfärbt, ödemartig

gequollen, in seltenen Fällen (bei Benutzung von Hg häufiger) auch makroskopisch unverändert. Es mögen vielfach die Veränderungen durch den Stich direkt bedingt sein, der sie oft zu berühren scheint, oft aber auch in mehr oder minder großem Abstande von ihnen verläuft. In eine bestimmte Beziehung zu dem Grade und der Dauer der Temperatursteigerung lassen sich aber nach unseren Befunden die erwähnten Veränderungen an den Plexus chorioidei nicht bringen.

Nach dem Gesagten könnte es scheinen, als ob unsere Befunde bezüglich der Ventrikelerweiterung und der Veränderungen an den Plexus chorioidei in Widerspruch ständen zu den Erfahrungen von Jacobj und Roemer. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich jedoch auf, wenn man berücksichtigt, daß bei unseren Stichen fast stets Quecksilber zur Verwendung kam, während Jacobj und Roemer die Reizung meist mit Karbolsäure ausführten. Bei der letzteren kommt es naturgemäß, wegen der chemischen Reizung, zu entzündlichen und exsudativen Prozessen. Beim Quecksilber dagegen, das in erster Linie durch mechanischen Druck wirkt, werden solche Prozesse ganz fehlen können, oder, wenn sie vorhanden sind, nicht direkt von der Quecksilberwirkung abhängig sein.

Betrachten wir endlich unsere Befunde bezüglich der Lage des Quecksilbers in den Gehirnen, so sei vorausgeschickt, daß die von uns fast stets benutzte Menge von 0,05 ccm Hg leicht störend auf die Untersuchung einwirken kann, weil diese verhältnismäßig große Menge Hg meist nicht ungeteilt an einer Stelle des Gehirns sich findet.

Abgesehen von jenen bereits erwähnten Ausnahmefällen, wo Hg außerhalb der Hirnsubstanz lag, fand es sich in den Seitenventrikeln (in deren vorderen sowohl wie mittleren und hinteren Abschnitten), im Infundibulum (oben sowohl wie unten) und — dies seltener — in der unter den Ventrikeln bzw. seitlich vom Infundibulum gelegenen Hirnsubstanz selber. Wie kleinere abgesprengte Hg-Kügelchen hierhin gelangen können, habe ich bereits oben dargestellt. Zuweilen handelte es sich aber auch um größere Hg-Massen unmittelbar neben dem Infundibulum, die dieses dann oft von der Seite her eindrückten.

Auch diese Lage des Hg läßt sich leicht erklären: Bisweilen ist es schwierig, den Eingang in die Ventrikelhöhle sofort zu finden, so daß die dann des öfteren in die Tiefe gehende Glassonde den Kanal erweitert und dadurch auch für größere Hg-Mengen eine Durchtrittsmöglichkeit schafft.

Vergleichen wir die Hg-Befunde mit den nach der Operation erzielten Temperaturerhöhungen (siehe Tabelle 1), so lassen sich mit

aller Deutlichkeit Beziehungen zwischen diesen beiden Faktoren feststellen, die uns zu der Annahme zwingen, daß die Lage des Quecksilbers im Gehirne von großer Bedeutung für den temperaturerhöhenden Erfolg ist. Ganz erfolglose Hg-Stiche haben wir allerdings nicht aufzuweisen. Wo aber der Erfolg ein geringerer und nur kurz anhaltender war, fand sich das Hg hauptsächlich in den verschiedenen Teilen der Seitenventrikel, kleine Teilchen auch wohl am Boden des Ventrikels. In den Stichen dagegen, die von hoher und langdauernder Hyperthermie (bis zu mehr als 48 Stunden) gefolgt waren, fand sich regelmäßig eine mehr oder weniger große Hg-Masse im Infundibulum oder aber ihm so nahe, daß sie das Infundibulum oft seitlich zusammendrückte. Es sei hier erwähnt, daß in einigen Fällen auch Blutungen im Infundibulum beobachtet wurden; ob aber und wie weit etwa diese in einem ursächlichen Zusammenhange mit der Temperaturerhöhung stehen, läßt sich nach unserem Material nicht mit Sicherheit entscheiden. Als sicher feststehend dürfen wir nach unseren Befunden aber wohl annehmen, daß in allen Fällen, wo das Hg im oder unmittelbar am Infundibulum liegt, eine starke und meist auch lang anhaltende Hyperthermie am lebenden Tiere bestanden hat, so daß es sich hier wohl um einen ursächlichen Zusammenhang handeln dürfte (vgl. die Figuren der beigegebenen Tafel).

Eine Ausnahme hiervon machten nur die Gehirne der vor der Operation geschorenen Kaninchen (vgl. Tabelle 2). Auch hier fand sich das Hg an den vorhin erwähnten Stellen, vorzugsweise im Infundibulum; aber trotz dieser Lage des Hg trat eine Erhöhung der Temperatur bei den geschorenen Tieren nicht ein. Ich darf also wohl die in meiner letzten Mitteilung ausgesprochene Ansicht, daß dieses Ausbleiben der Temperatursteigerung bei geschorenen Tieren nicht als eine Folge schlechter Technik anzusehen ist, als begründet ansehen, und damit gleichzeitig die in der erwähnten Mitteilung gegebene Begründung dieser Mißerfolge aufrecht erhalten.

Stellen wir noch einmal unsere Befunde an den Gehirnen kurz zusammen, so ergibt sich:

1. Die Ventrikel fanden sich fast stets mehr oder weniger erweitert, oft auch von Blut gefüllt, aber der Grad der Erweiterung ließ nicht unbedingt auf den Grad und die Dauer der Hyperthermie schließen.

2. Die Plexus chorioidei zeigten meist einen veränderten Zustand (Hämorrhagie, ödematöse Schwellung usw.), aber

Tabelle 1.

Lage des Quecksilbers (bzw. des Tusche-Paraffingemisches) im Gebirn und hyperthermischer Erfolg nach Hirnreizung bei normalen Kaninchen.

Laufende Nummer	Bezeichnung	Hyperthermie Maximum	Hyperthermie Dauer	Hg-Befund	Bemerkungen
1	Kaninchen, 2300 g	+ 2,4° (38,1—40,5°)	länger als 24 Stdn.	Gesamtmenge im Infundibulum	Vgl. Tafel, Fig. I
2	Kaninchen, 2350 g	+ 2,1° (39,4—41,5°)	länger als 48 Stdn.	Hauptmasse im und am Infundibulum; kleines Kügelchen im l. Ventrikel	Plexus chorioidei nicht sichtbar verändert
3	Kaninchen, 2350 g	+ 2,0° (39,5—41,5°)	etwa 36 Stdn.	Hauptmasse im Infundibulum; etwas im l. Ventrikel	
4	Kaninchen, 2500 g	+ 1,9° (39,8—41,7°)	etwa 36 Stdn.	Hauptmasse im Infundibulum; etwas im l. Ventrikel	Plexus chorioidei nicht sichtbar verändert
5	Kaninchen, 2400 g	+ 1,85° (39,05 - 40,9°)	länger als 48 Stdn.	Im oberen Abschnitte des Infundibulums	Plexus chorioidei nicht sichtbar verändert
6	Kaninchen, 1900 g	+ 1,85° (39,5—41,35°)	?	In u. unmittelbar neben dem Infundibulum	Nach dem Stich Wärmekastenversuche, so daß die Dauer der Hyperthermie nicht beobachtet werden konnte
7	Kaninchen, 2750 g	+ 1,8° (39,5—41,3°)	?	Hauptmasse im Infundibulum; etwas im Grunde des l. Ventrikels	Nach dem Stich Arbeitsversuche, so daß die Dauer der Hyperthermie nicht beobachtet werden konnte

8	Kaninchen, 2100 g	+ 1,8° (39,3—41,1°)	länger als 12 Stdn.	Hauptmasse im Infundibulum; etwas im vorderen Abschn. d. l. Ventrikels	
9	Kaninchen, 2500 g	am 1. Tage + 0,7° am 2. Tage + 1,6° (39,2—40,8°)	länger als 24 Stdn.	Unmittelbar vor d. Infundibulum (am Chiasma) u. auf der Schädelbasis um d. Hypophyse herum	Tier aufgeregt nach dem Stich, der links neben dem Infundibulum bis zur Basis gedrungen ist
10	Kaninchen, 2200 g	+ 1,2° (40,1—41,3°)	etwa 36 Stdn.	Teils im Infundibulum, teils im l. Ventrikel	Keine Ventrikelerweiterung. Plexus chorioidei nicht sichtbar verändert. Angesichts der hohen Anfangstemperatur und langen Dauer der Hyperthermie ziemlich gute Stichwirkung
11	Kaninchen, 2200 g	+ 1,2° (38,7—39,9°) in 8 Stdn.	wenige Stdn.	Hauptmasse in u. unter d. l. Ventrikel; etwas unmittelbar neben dem Infundibulum	
12	Kaninchen, 2200 g	+ 0,6° (39,2—39,8°)	wenige Stdn.	Teils im, teils unter dem l. Ventrikel	Vgl. Tafel, Fig. II
a.	0,1 ccm Paraffin-Tusche	+ 2,2° (38,9—41,1°) in etwa 31 Stdn.	etwa 60 Stdn. mit Schwankungen	Paraffin-Tusche im oberen Teile d. Infundibulums, etwas in beiden Seitenventrikeln	
b.	0,1 ccm Paraffin-Tusche 12 mm tief links injiziert	+ 1,6° (39,3—40,9°) in etwa 26 Stdn.	etwa 26 Stdn.	Paraffin-Tusche am Chiasma u. rings um d. Hypophyse herum; etwas unter dem l. Ventrikel	Vgl. Tafel, Fig. III

Bemerkung zu Tabelle 1: Die im Texte angegebenen Veränderungen an den Ventrikeln und den Plexus chorioidei fanden sich überall da, wo nicht in der Tabelle ihr Fehlen besonders bemerkt ist.

Tabelle 2.

Lage des Quecksilbers im Gehirn und hyperthermischer Erfolg nach Hirnreizung bei geschorenen Kaninchen.

Laufende Nummer	Bezeichnung	Hyperthermie Maximum	Hyperthermie Dauer	Hg-Befund	Bemerkungen
1	Nr. 8 der alten Tabelle	+ 1,7° (38,9 — 40,6°)	etwa 12 Stdn.	Hauptmasse im Infundibulum	Tier unvollkommen geschoren
2	Nr. 3 der alten Tabelle	+ 1,2° (39,7 — 40,9°) in 12 Stdn.	12 Sdn.	Im Infundibulum	Stich am 11. Tage nach dem Scheren
3	Nr. 2 der alten Tabelle	+ 0,95° (39,35—40,3°) in $9^1/_2$ Stdn.	etwa 12 Stdn.	Im Infundibulum; etwas in u. neben dem l. Ventrikel	Stich am 10. Tage nach dem Scheren
4	Nr. 7 der alten Tabelle	+ 0,7° (37,8—38,5°)	vgl. alte Tabelle	Im oberen Teile des Infundibulums; am Chiasma u. im l. Ventrikel	Stich am 3. Tage nach dem Scheren
5	Nr. 10 d. alten Tab.	+ 0,3° (39,9—40,2°)	etwa 2 Stdn.	Im Infundibulum	Stich einen Tag nach d. Scheren
6	Nr. 4 der alten Tabelle	sofortiger Abfall (38,5—36,1°)	—	In u. unter dem l. Ventrikel	Stich am 25. Tage nach dem Scheren
7	Nr. 5 der alten Tabelle	sofortiger Abfall (38,5—37,0°)	—	Hauptmasse im Infundibulum	Stich am 11. Tage nach dem Scheren
8	Nr. 9 der alten Tabelle	sofortiger rapider Abfall	—	Im oberen Teile des Infundibulums; etwas in beiden Seitenventrikeln	Stich einen Tag nach dem Scheren
9	Nr. 11 der alten Tabelle	sofortiger Abfall (39,5 — 38,6°)	—	Im oberen Teile des Infundibulums; der untere Teil des Infundibulums durch Hg seitlich eingedrückt	Stich einen Tag nach dem Scheren

Bemerkung zu Tabelle 2. Um eine vollkommene Übersicht zu gewinnen, vergleiche man diese Tabelle mit der alten Tabelle über Stichoperationen an geschorenen Kaninchen (dieses Archiv, Bd. 72, S. 174 und 175). Nr. 1 dieser alten Tabelle fehlt hier, weil infolge von Verletzung bei der Präparation die Lage des Hg nicht sicher festgestellt werden konnte. Nr. 6 der alten Tabelle fehlt hier, weil in diesem Falle die Reizung mit Karbolsäure ausgeführt wurde.

der Grad dieser Veränderungen ließ sich nicht in direkte Beziehungen bringen zu dem Grade der hyperthermischen Wirkung.

3. Das Quecksilber fand sich in verschiedenen Hirnteilen; lag es im oder unmittelbar am Infundibulum, so war mit Regelmäßigkeit eine hochgradige und meist auch langdauernde Hyperthermie am lebenden Tiere vorhanden gewesen.

4. Eine Ausnahme bezüglich Punkt 3 bildeten nur die Befunde an geschorenen Tieren, bei denen auch dann, wenn das Hg im oder unmittelbar am Infundibulum lag, keine Hyperthermie am lebenden Tier beobachtet war.

Angesichts unserer früheren Versuche an geschorenen Kaninchen und der vorstehend wiedergegebenen Hg-Befunde in den Gehirnen dieser Tiere ist für uns die ausschlaggebende Bedeutung der Hautgefäße für die Entstehung der Hyperthermie nach Hirnreizung zweifellos dargetan. Wir haben deshalb allen Grund an der alten Anschauung festzuhalten, daß die künstliche Hyperthermie nach dem »Wärmestich« bei Kaninchen in erster Linie abhängt von einer Verminderung der Wärmeabgabe und nicht von einer primären Vermehrung der Wärmeproduktion.

Den eindeutigen anatomischen Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht zu bringen, konnte uns nicht gelingen wegen der zurzeit noch mangelhaften anatomischen Kenntnis der in Betracht kommenden Hirnteile.

Daß im letzten Grunde die Entstehung der Hyperthermie ihre Ursache in einer Beeinflussung zentraler Nervenapparate haben muß, wird von niemandem bestritten werden und ist auch von uns niemals bestritten. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen legen uns die Vermutung nahe, daß diese zentrale Ursache in einer Beeinflussung sympathischer Elemente zu suchen sein wird. Zu einer Erklärung in diesem Sinne konnten aus dem oben angegebenen Grunde unsere Untersuchungen nicht führen, wohl aber ergibt sich aus ihnen eine Reihe von Erklärungsmöglichkeiten:

Die Beeinflussung der fraglichen nervösen Elemente kann eine mittelbare sein, indem primär andere Faktoren in ihrer Funktion verändert werden (z. B. Sekretion der Hypophyse, Blutgefäße oder Lymphapparate), die ihrerseits dann wieder einen Einfluß auf die

Ernährungsverhältnisse der Nervensubstanz haben können; sie kann aber auch eine unmittelbare sein, d. h. es können nervöse Apparate oder Bahnen durch unsere Operationen direkt in ihrer Funktion verändert werden. In diesem Sinne kämen insbesondere die in der Substancia grisea centralis nahe dem Infundibulum in der Regio subthalamica nachgewiesenen markhaltigen Nervenfasern (z. B. das »dorsale Längsbündel des zentralen Höhlengraus« von Schütz) mit ihren zentral gelegenen Ganglienzellen in Betracht, die schon verschiedentlich (vgl. Edinger[1]) als sympathische Elemente angesprochen worden sind.

Wir glauben, uns mit diesem kurzen Hinweis auf die Erklärungsmöglichkeiten begnügen zu sollen, da eine nähere Diskussion dieser Fragen uns wegen der anatomischen Schwierigkeiten zurzeit nicht fruchtbar zu sein scheint.

Erklärung der Tafel.

Kaninchengehirne, in Horizontalschnitte zerlegt. Blick auf die unteren Schnittflächen.

Fig. I. (Vgl. Tabelle 1, Nr. 1.)
I = obere Hirnkalotte.
Basis = Blick von oben auf die Hirnbasis, Spiegelbild der Schnittfläche V.
Gesamtmenge des Hg im Infundibulum (vgl. Pfeilrichtung in Schnitt V und Basis).

Fig. II. (Vgl. Tabelle 1, Nr. 12.)
I = obere Hirnkalotte.
Basis = Blick von oben auf die Hirnbasis, Spiegelbild der Schnittfläche V.
Hg in und unter dem rechten Seitenventrikel (vgl. Pfeilrichtung in Schnitt V und Basis).

Fig. III. (Vgl. Tabelle 1, Nr. b.)
I = obere Hirnkalotte.
VII = unterste Schnittfläche.
Die Lage des Paraffin-Tuschegemisches ist durch Pfeilrichtung (Schnitt V und VI) angegeben.

1) Edinger, Bau der nervösen Zentralorgane, Bd. I, 8. Aufl. (Leipzig 1911

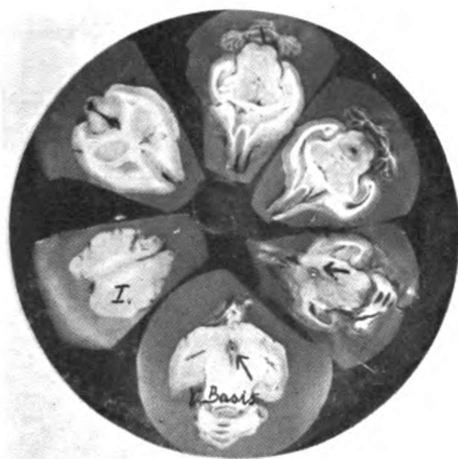


Fig. I

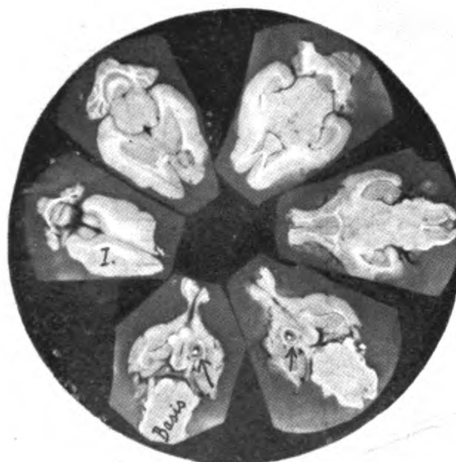


Fig. II

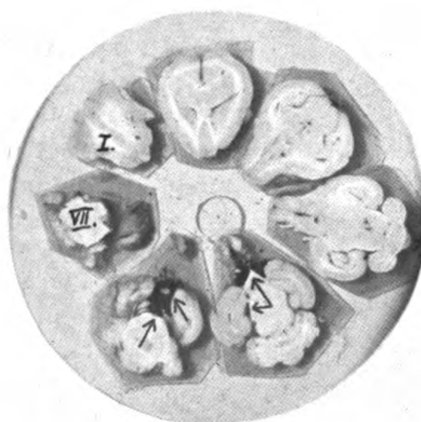


Fig. III

Erklärung der Tafel.

**Kaninchengehirne, in Horizontalschnitte zerlegt.
Blick auf die unteren Schnittflächen.**

Fig. I (vgl. Tabelle I No. 1).

I = obere Hirncalotte.
Basis = Blick von oben auf die Hirnbasis, Spiegelbild der Schnittfläche V.
Gesamtmenge des Hg. im Infundibulum (vgl. Pfeilrichtung in Schnitt V und Basis).

Fig. II (vgl. Tabelle I No. 12).

I = obere Hirncalotte.
Basis = Blick von oben auf die Hirnbasis, Spiegelbild der Schnittfläche V.
Hg., in und unter dem rechten Seitenventrikel (vgl. Pfeilrichtung in Schnitt V und Basis).

Fig. III (vgl. Tabelle I No. b).

I = obere Hirncalotte.
VII = unterste Schnittfläche.
Die Lage des Paraffin-Tusche-Gemisches ist durch Pfeilrichtung (Schnitt V und VI) angegeben.

XXI.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

Über Kochsalzfieber und »Wasserfehler«.

Bemerkungen zu der Mitteilung von Hermann Freund[1].

Von

Wolfgang Heubner.

Im Interesse der gegenseitigen Verständigung scheint es mir erwünscht, den Ausführungen Freunds einige Worte hinzuzufügen. Er empfindet einen Gegensatz zwischen seinen (und anderer Autoren) Befunden und der von mir auf dem Kongreß für Innere Medizin 1913 geäußerten Bemerkung, daß »ein Überschuß von Natrium gegenüber dem Kalzium zur Entstehung von Fieber disponiert und ein Überschuß von Kalzium die Disposition zur Entstehung des Fiebers herabsetzt«. Ich lege gar keinen Wert auf die Ausdrucksweise, möchte aber hervorheben, daß über das Tatsächliche volle Übereinstimmung zwischen Freund und mir besteht. Man kann mit Ringerlösung aus schlechtem Wasser Fieber bekommen, man kann ferner recht ansehnliche Mengen Kochsalzlösung intravenös injizieren, ohne Fieber zu erzeugen, wenn Wasser und Salz peinlichst sauber sind; dies spricht entschieden für die Existenz eines »Wasserfehlers«. Andererseits kann man aber bei mittelmäßigem Wasser unter sonst gleichen Bedingungen durch Kochsalzlösung Fieber erhalten, das nach Ringerlösung ausbleibt; nach Freund gelingt gleiches unter Umständen auch bei Verwendung ganz sauberen Wassers (und Salzes?). Es folgt aus diesen Tatsachen mit Bestimmtheit, daß Natriumüberschuß ebenfalls Temperaturanstieg bewirkt oder mindestens begünstigt.

Es steht also fest, daß sowohl Verunreinigungen des Wassers, wie Natriumüberschuß pyrogenetische Momente darstellen. Auf welche Weise dabei das Fieber zustande kommt, scheint mir noch

1) Dieses Archiv 74, 1913, S. 311.

völlig dunkel; in welchem Falle etwa eine direkte funktionsändernde Einwirkung auf Elemente des Zentralnervensystems erfolgt, in welchem Falle Umwege — und welche Umwege — der Wirkung in Betracht kommen, können wir bisher nicht bestimmt aussagen. Daher ist ein Streit darüber müßig, ob ein Stoff zu Fieber »disponiert« oder selbst Fieber »erzeugt«; man könnte schon über die Definition dieser Ausdrücke verschiedener Meinung sein. Worauf es mir in der von Freund zitierten Diskussionsbemerkung ankam, war der Hinweis darauf, daß unter gewissen Umständen (bei bestimmter Fütterung, bestimmter Jahreszeit, bestimmter Dosis usw.), also ceteris paribus ein wenig-verunreinigtes Wasser in Form von Ringerlösung kein Fieber erregt, während es dies in Form von Kochsalzlösung tut: es tritt also eine Summation von »Toxinwirkung« und »Natriumwirkung« ein, oder vielleicht auch eine sogenannte Potenzierung, d. h. eine Wirkungssteigerung über den Summationseffekt hinaus.

Für die durch Fütterung gesetzten Kationenverschiebungen im Organismus gebraucht Freund ebenfalls den Ausdruck »Disposition«; es ist doch vielleicht bei dem heutigen Stande unseres Wissens nicht unerlaubt, zwischen der durch akute Einverleibung großer Natriummengen gesetzten Veränderung des Organismus und den durch einseitige Fütterung hervorgebrachten irgendwelche Beziehungen zu suchen. Nun ist es sicher, daß man reines »Natriumfieber« nur bei Einverleibung von großen Flüssigkeitsmengen in die Blutbahn und auch dann nicht absolut regelmäßig erhält[1]); solche akute Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen dürfte aber zweifellos allerlei Reaktionen zwischen Gewebe und strömendem Blut veranlassen, wobei der Übertritt wirksamer Stoffe aller Art in die Blutbahn möglich ist; daher scheint es mir noch immer diskutabel, daß Natriumionen nicht direkt als toxisches, pyrogenetisches Moment — etwa wie Tetrahydronaphtylamin — sondern mehr »disponierend« wirken. Dies ist eine Auffassungsweise, über die sich streiten läßt, doch glaube ich im Gegensatz zu Freund, daß sie sich mit allen bekannten Tatsachen verträgt.

Die Versuche, auf die ich mich stütze, wird später Herr Schönfeld im Zusammenhang mit anderen Beobachtungen genauer wiedergeben.

---

1) Die Versuche Freunds mit innerlicher Zufuhr von 4—5%iger Kochsalzlösung scheinen mir nicht sehr viel zu beweisen. Ihr Ausfall ist sehr unregelmäßig, Leerversuche fehlen, ebenso ein Vergleich mit anderen Salzen; endlich kommt Magen-Darmreizung durch das Salz störend in Betracht.

XXII.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Kgl. Universität Pavia.

Experimentelle Untersuchungen über den chronischen Morphinismus; Kreislaufstörungen hervorgerufen durch das Serum morphinistischer Tiere in der Abstinenzperiode.

Erste Mitteilung.

Von

Dr. **Adriano Valenti.**

Ein vom experimentellen Standpunkt aus noch sehr wenig aufgeklärtes Kapitel in der Erforschung des chronischen Morphinismus ist zweifellos dasjenige, das eine Erklärung für das Auftreten der schweren Störungen während der Abstinenzperiode bei den Individuen liefern soll, die an die Wirkung dieses Alkaloids gewöhnt sind. Denn die gesamten experimentellen Daten und die Hypothesen, die betreffs des vielumstrittenen Kapitels der Gewöhnung aufgestellt wurden, genügen nicht, um uns zu erklären, warum eigentlich die Abstinenzerscheinungen auftreten.

Die Tatsache, daß der Organismus sich gewöhnt, immer größere Mengen Morphium zu zerstören [Faust[1])] und zwar wahrscheinlich infolge einer Verstärkung der gewöhnlichen Fermentreaktionen des Zerfalls, die sich in den Geweben regelmäßig vollziehen (Schmiedeberg) erklärt den Zustand nicht. Ebenso wenig genügt Rübsamens[2]) Ansicht, daß die Zellen während des Gewöhnungsprozesses sich in ihrer Empfindlichkeit gegen das Gift immer mehr abstumpfen, um die Erklärung der schweren Erscheinungen in der Abstinenzperiode zu begründen.

1) Faust, E., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 44, 1900, S. 217.
2) Rübsamen, ebenda, Bd. 59, 1908, S. 227.

Dagegen wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, um zu konstatieren, ob die gegen dieses Alkaloid oder andere, ähnliche, erworbene Immunität der durch bakterielle Toxine erzielten analog sei; dann hätte man dem hypothetischen Antimorphin von Gioffredi[1]) die toxischen Phänomene zuschreiben können, die durch das Fehlen des neutralisierenden Giftes entstehen; doch mangelte allen diesen Experimenten genügende Beweiskraft.

Zwar zeigt das Morphium zum Unterschied von anderen Alkaloiden ein antikomplementäres Vermögen (Ferrai[2]); infolgedessen hemmen die Morphinsalze unter besonderen Versuchsbedingungen das Auftreten der Hämolyse im hämolytischen System: Meerschweinchenkomplement und Immuniam bozeptor von Kaninchen für Hammelblut und Hammelblutkörperchen. Trotzdem zeigen die Experimente von Morgenroth[3]), Cloetta[4]), Mirto[5]) und Ferrai[6]) übereinstimmend ein negatives Ergebnis bei dem Versuch, ein eventuelles Auftreten von Antikörpern bei der chronischen experimentellen Morphiumvergiftung nachzuweisen; sie vernichten damit die spärlichen positiven Resultate bei der Immunisierung von Mäusen, die Hirschlaff[7]) durch Seruminjektionen von Kaninchen, die an Morphium gewöhnt waren, erhielt.

Marmè[8]) hat die Theorie aufgestellt, daß die Erscheinungen der Morphiumabstinenz einem Oxydationsprodukt des Alkaloids (Dehydromorphin oder Oxydimorphin) zuzuschreiben seien; dieses hat er aus der Leber und Lunge von Hunden dargestellt, die mit steigenden Dosen des Giftes vorbehandelt waren. Aber andere Autoren wie Donath[9]) und Stark[10]) konnten unter denselben Versuchsbedingungen keine Spur von Oxydimorphin im Blut und im Urin der mit Morphium behandelten Tiere finden. Außerdem steht fest, daß dieses Oxydationsprodukt des Morphins, das man mit Leichtigkeit entweder durch die Einwirkung der pflanzlichen Oxydasen auf das Alkaloid

---

1) Gioffredi, C., Arch. ital. de Biologie T. XXVIII fasc. 3° 1897 u. id. T. XXXI, fasc. 3° 1899, S. 398.

2) Ferrai, C., Pathologica, Vol. I, Nr. 20—91, 1909, S. 509.

3) Morgenroth, J., Berl. klin. Wochenschr. Bd. 40, 1903, S. 471.

4) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 50, 1903, S. 453.

5) Mirto, D., Arch. di farmac. sper. e scienze aff. Vol. IV, 1905, S. 406.

6) Ferrai, C., a. a. O.

7) Hirschlaff, Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXIX, 1902, S. 49.

8) Marmè, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 14, 1883, S. 197.

9) Donath, Pflügers Arch. Bd. 38, 1886, S. 528.

10) Stark, Inaug.-Dissert., Erlangen 1887.

(Bougault[1]) oder durch den Einfluß des atmosphärischen Sauerstoffs auf alkalinische Morphinlösungen [Tolstorff[2])] erhält, sehr wenig toxisch ist; nach einigen Autoren ist es sogar absolut inaktiv, indem es sehr leicht abgebaut und ausgeschieden wird.

Auch die Versuche von Albanese[3]) zeigen, daß die Leber von morphinisierten Hunden zwar während der Morphinperiode nicht imstande ist, in vitro irgendeine Wirkung auf das Gift auszuüben, daß sie aber in der Abstinenzperiode befähigt wird, größere Mengen davon zu zerstören oder zu verändern; diese Experimente können uns zwar Andeutungen bezüglich der Gewöhnungsfrage liefern, sagen uns aber nichts über das unleugbare Auftreten der schweren Störungen, die sich nach Unterbrechung der Giftzufuhr zeigen.

Angesichts so spärlicher experimenteller Daten schien es mir angezeigt, das Studium dieses interessanten Problems wieder aufzunehmen.

Ich begann damit, zu untersuchen, ob das Serum von morphinisierten Hunden, denen das Gift entzogen war, imstande sei, bei Injektion in die Venen normaler Hunde Kreislaufstörungen hervorzurufen; solche Störungen treten nämlich konstant und in schwerster Form im toxischen Bild der Morphinabstinenz auf.

Und die Resultate scheinen mir der Veröffentlichung wert zu sein.

Versuch 1.

Kräftiger Hund von 4,200 kg wird tracheotomiert, die linke Carotis freigelegt, die Injektion in die rechte Jugularis externa gemacht.

Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blut eines Hundes von 8,8 kg erhalten, der seit 50 Tagen mit Morphin behandelt worden war. Er hatte, beginnend mit der Dosis von 0,05 Morphin hydrochloricum pro die, im ganzen 17,92 g subkutan bekommen, wobei die höchste Tagesdosis 1,50 g betrug. Nach einer dreitägigen Morphinabstinenz wird an der Vena femoralis der Aderlaß ausgeführt; es werden 150 ccm Blut aufgefangen, das zentrifugiert 58 ccm zitronengelbes klares Serum absetzt.

1) Bougault, J., Comptes rendus de l'Acad. des Sciences 134, 1361.

2) Tolstorff, Berl. deutsche chem. Ges. 13, 87.

3) Albanese, Arch. di farmac. sper. e scienze aff. Vol. VIII, 1909, S. 307.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,21	70—70	158—172	Normal
4,26	72—72	156—170	»
4,31	70—70	156—170	»
4,34	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen. Ich bemerke ein für allemal, daß ich bei allen Versuchen das Serum mit der konstanten Geschwindigkeit von 1 ccm pro Minute injiziert habe
4,37	66—66	158—172	Nach 3 ccm
4,40	66—72	160—178	» 6 »
4,44	60—66	158—182	» 10 »
4,50	58—66	160—176	» 16 »
4,51	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
4,54	60—66	148—180	
4,58	60—66	156—176	
4,59	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,4	54—60	152—189	Nach 21 ccm
5,9	66—72	150—182	» 26 »
5,10	—	—	Die Injektion wird wieder unterbrochen
5,12	60—66	150—176	
5,15	58—62	158—164	
5,20	50—54	144—154	
5,24	48—54	144—160	
5,25	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,29	50—52	140—152	Nach 26 ccm geht durch einen Zwischenfall das Serum verloren und der Versuch wird abgebrochen.
5,35	46—48	132—148	
5,38	46—48	132—144	

Tabelle 1.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	172	184
	niedrigster	156	132
		16 mm	52 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	72
	niedrigste	70	46
		No. 2	No. 26

Aus dieser Tabelle ergibt sich ganz deutlich der Unterschied des Pulses und des Blutdruckes unter normalen Bedingungen und nach der Seruminjektion; da der Vergleich der Minimal- und Maximalzahlen zeigt, daß in normalen Bedingungen die Schwankungen des Druckes die 16 mm Hg nie übersteigen, und die Pulszahl beinahe unverändert bleibt; nach der Seruminjektion dagegen schwanken die Minimal- und Maximalzahlen des Druckes um 52 mm Hg und die Pulszahl um 26.

Versuch 2.

Kräftiger Hund von 6 kg, wird tracheotomiert, linke Carotis freigelegt, Injektion in die rechte Jugularis externa.

Diesem Tier wird das Serum eines Hundes von 9,100 kg injiziert, welchem, mit 0,05 g beginnend, im Verlauf von drei Monaten subkutan bis zu 2,25 g pro die Morphin hydrochloricum injiziert worden waren, im ganzen 55,12 g. Nach dreitägiger Unterbrechung der Morphingaben wird der Aderlaß ausgeführt und aus der Vena femoralis werden 150 ccm Blut entnommen, das zentrifugiert 60 ccm zitronengelbes Serum abscheidet.

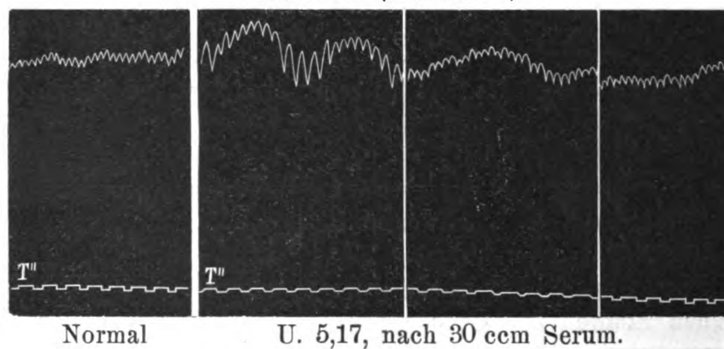
Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,34	110—114	124—130	Normal
4,40	106—108	126—134	»
4,45	112—114	128—134	»
4,46	—	—	Die Injektion wird begonnen
4,54	120—120	134—144	Nach 8 ccm
5,2	72—78	132—156	» 16 ccm
5,11	72—72	130—156	» 24 1/2 ccm
5,17	78—108	120—150	» 30 ccm
5,18	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
5,20	84—102	112—146	
5,25	90—114	116—138	
5,34	72—84	112—148	
5,39	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,40	84—120	126—138	Nach 35 ccm
5,48	102—126	112—130	» 43 ccm
5,52	126—132	106—110	» 47 ccm
6	66—72	120—152	» 54 ccm
6,4	78—84	125—152	Die Injektion wird sistiert
6,10	108—120	118—134	
6,15	72—78	130—144	

Tabelle 2.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	134	156
	niedrigster	124	106
		10 mm	50 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	114	132
	niedrigste	106	66
		No. 8	No. 66

An diesem zweiten Versuch zeigt die Tabelle noch deutlicher die großen Schwankungen zwischen Minimal- und Maximalzahlen des Blutdruckes und der Pulszahl, und noch auffallender werden die Pulsverschiedenheiten die in ein und derselben Zeiteinheit auftreten können, wie die Kurven zeigen, die ich vom Protokoll entnehme.

Kurve 1. (Versuch 2.)



Normal U. 5,17, nach 30 ccm Serum.

Aber hier erscheint es mir wichtig, sofort festzustellen, daß das Serum eines normalen Hundes keine ähnlichen Erscheinungen hervorruft, auch wenn es einem anderen Hunde in beträchtlicher Menge eingespritzt wird, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 3.

Kräftiger Hund von 7 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Diesem wird jedoch Serum aus dem Aderlaß der Jugularis externa eines gesunden Hundes von 8,400 kg eingespritzt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,5	64	156—160	Normal
10,17	60	146—154	»
10,22	66	140—146	»
10,25	72	142—150	»

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,28	—	—	Die Seruminjektion wird begonnen
10,34	74	146—150	Nach 5 ccm
10,39	70	144—148	» 10 »
10,48	68	148—152	» 18 »
11	66	146—150	» 30 »
			Die Injektion wird unterbrochen
11,10	78	150—156	
11,25	72	144—148	
11,27	—	—	
			Die Injektion wird fortgesetzt
11,30	78	140—150	Nach 33 ccm
11,43	68	138—144	» 46 »
11,53	66	138—144	» 56 »
			Die Injektion wird sistiert
11,58	66	134—144	
12,7	66	146—150	

Tabelle 3.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	160	156
	niedrigster	140	134
		20 mm	22 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	78
	niedrigste	60	66
		No. 12	No. 12

Versuch 4.

Kräftiger Hund von 7,5 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blute eines gesunden Hundes von 6 kg gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
3,50	78	150—160	Normal
3,55	84	146—158	»
4	78	144—158	»
4,5	86	142—158	»
4,6	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,10	78	146—158	Nach 4 ccm
4,18	78	148—156	» 12 »
4,25	78	146—158	» 19 »
4,35	86	138—156	» 29 »
4,36	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
4,39	84	144—154	
4,46	80	146—154	
4,47	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
4,52	84	148—154	Nach 34 ccm
4,55	84	142—154	» 37 »
5,1	84	146—154	» 42 »
5,10	84	142—154	» 51 »
5,15	80	146—156	Die Injektion wird sistiert
5,25	84	144—154	

Tabelle 4.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	160	158
	niedrigster	142	138
		18 mm	20 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	84	84
	niedrigste	78	78
		No. 6	No. 6

Versuch 5.

Kräftiger Hund von 6,100 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blute eines gesunden Hundes von 8 kg gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Blutfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,10	82—84	138—148	Normal
5,20	80—84	138—148	»
5,32	84—88	136—148	»
5,40	86—90	138—148	»
5,42	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen
5,46	82—84	136—148	Nach 4 ccm
5,54	86—88	138—150	» 13 »

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
6,2	84—86	136—148	Nach 22 ccm
6,11	88—90	138—150	» 31 »
6,23	78—80	138—150	» 43 »
6,30	78—80	144—152	» 50 »
6,31	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
6,38	76—82	146—152	
6,42	76—78	148—154	
6,44	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
6,50	84—90	136—144	Nach 56 ccm
6,52	76—78	134—146	» 60 »
6,55	—	—	Die Injektion wird sistiert
7,9	86—88	136—150	

Tabelle 5.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	148	154
	niedrigster	136	134
		12 mm	20 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	90	90
	niedrigste	80	76
		No. 10	No. 12

Ich habe hier mehrere Versuche angeführt, da mir daran lag darauf zu bestehen, daß sich bei Einspritzung von homologem und normalem Blutserum in die Adern eines Hundes keine bedeutende Veränderung des Pulses und des Druckes ergab.

Daher wollte ich noch untersuchen, ob das Serum von morphinisierten Hunden in der Abstinenzperiode eine verschiedene Wirkung auf die Funktionen des Kreislaufes ausübe, je nach der Menge des Morphins, die dem serumliefernden Tier injiziert worden war und je nach der kürzeren oder längeren Dauer der Morphinabstinenz.

Schon bei den beiden ersten Versuchen, in denen das Gewicht der morphinisierten Tiere wenig differierte, konnte man beobachten, daß bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz das Serum des Hundes, der eine größere Quantität des Alkaloids sowohl beim Vergleich der größten Tagesdosis (2,25 gegen 1,5 g) wie beim Vergleich der Gesamtmenge (55,12 gegen 17,92 g) bekommen hatte, die Kreislaufstörungen stärker und rascher bewirkt hatte. Aber dies zeigt sich in den folgenden Versuchen noch deutlicher, wo das Versuchstier sogar noch höhere Morphindosen vertrug.

Versuch 6.

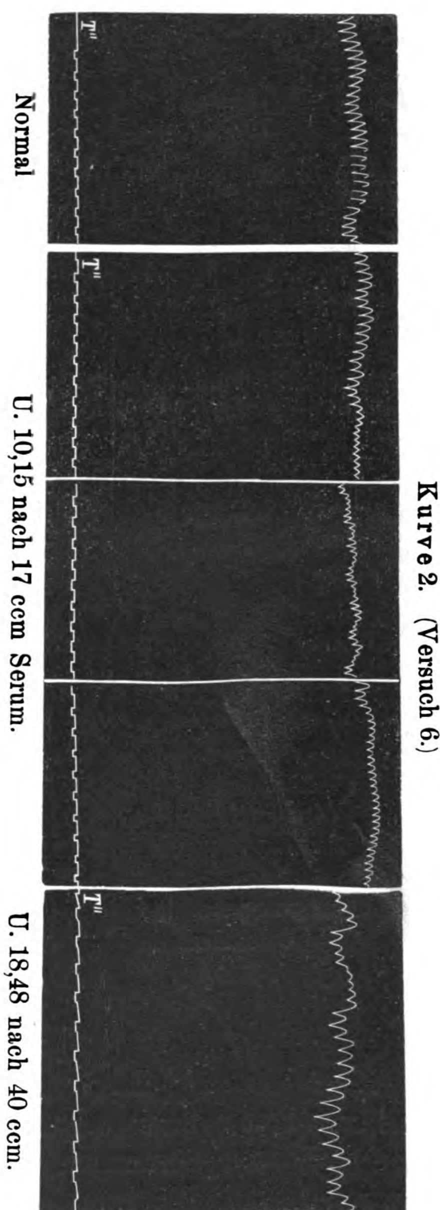
Hund von 9 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum stammte von einem Hund von 11 kg; dieser war 55 Tage lang mit Morphium behandelt worden, beginnend mit 0,1 g und langsam ansteigend bis zu einer Tagesmenge von 3,15 g Morphium hydrochloricum subkutan, wobei es im ganzen 69,95 g erhielt. Der Aderlaß an der Vena femoralis wurde am dritten Tage der Abstinenz ausgeführt, und 190 ccm Blut aufgefangen, das zentrifugiert 80 ccm zitronengelbes Serum ergibt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
9,34	66	160—164	Normal
9,44	60	158—162	»
9,51	60	154—162	»
9,58	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
10,3	54—60	170—178	Nach 5 ccm
10,6	66—72	154—162	» 8 »
10,9	72—78	152—162	» 11 »
10,15	72—108	150—164	» 17 »
10,18	72—108	140—164	» 20 »
10,20	66—90	150—164	» 22 »
10,24	72—108	140—160	» 26 »
10,25	66—68	164—174	» 27 »
10,26	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
10,30	78—78	154—162	
10,33	72—90	144—162	
10,34	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
10,40	72—78	150—162	Nach 33 ccm
10,43	72—84	142—160	» 36 »
10,48	66—96	132—154	» 40 »
10,51	60—72	140—154	Die Injektion wird sistiert
10,55	78—90	140—152	
10,59	66—72	140—152	
11,10	74	152—156	

Tabelle 6.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	164	178
	niedrigster	154	152
		10 mm	26 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	66	108
	niedrigste	60	60
		No. 6	No. 48

Es zeigt sich also sehr deutlich, daß, obgleich geringere Serummengen als bei den anderen Tieren injiziert wurden, diese imstande sind, größere Schwankungen des Blutdruckes und des Pulses hervorzurufen; vor allem aber erscheint bei diesem Versuch das Phänomen der Schwankungen im Herzrhythmus im gleichen Zeitabschnitt sehr auffällig. In der zweiten hier angeschlossenen Kurve sind wenigstens drei verschiedene Pulsrhythmen zu bemerken, und diese Arhythmien hielten den ganzen Versuch hindurch an, was aus den kurzen hier angeführten Kurven besser als aus den Zahlen zu ersehen ist.



Kurve 2. (Versuch 6.)

Versuch 7.

Hündin von 6,4 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum stammt aus dem Blut eines Hundes von 9,6 kg, der in 48 Tagen bei einer Anfangstagesdosis von 0,02 bis zu

1 g pro die subkutan injiziert bekommen hatte, im ganzen 18,87 g Morphin hydrochloricum. Der Hund war seit drei Tagen morphin abstinent.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,35	66	162—178	Normal
5,48	66	160—168	»
5,52	66	160—174	»
5,53	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
5,56	72—78	156—174	Nach 3 ccm
5,59	72—78	160—178	» 6 »
6,5	84	158—178	» 12 »
6,10	84—90	154—182	» 17 »
6,12	84—86	160—180	» 19 »
6,18	78—84	158—178	» 25 »
6,20	80—86	156—182	» 27 »
6,27	84	158—172	» 34 »
6,29	90	158—164	» 36 »
6,34	90	140—152	» 41 »
6,43	96	146—160	» 50 »
6,50	90—102	130—146	» 57 »
			Die Injektion wird sistiert
6,55	90—104	122—134	
7,1	82—94	124—138	

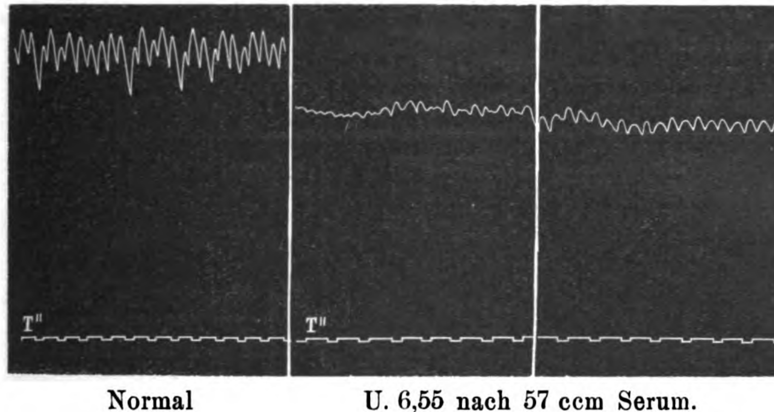
Tabelle 7.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	178	182
	niedrigster	160	124
		18 mm	58 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minuten	höchste	66	104
	niedrigste	66	72
		No. 0	No. 32

Aus diesem Versuch geht klar hervor, daß eine gewisse Pulsbeschleunigung zwar sehr rasch auftritt, aber doch die Injektion einer größeren Serummenge nötig ist, damit die Arhythmie und die schwere artielle Blutdruckherabsetzung auftreten, die bei den anderen

Versuchen mit Serum von Hunden, die an weit höhere Mengen von Morphin hydrochloricum gewöhnt waren, beobachtet wurden.

Kurve 3. (Versuch 7.)



Normal U. 6,55 nach 57 ccm Serum.

Deswegen scheint mir aus den angeführten Versuchen zweifellos hervorzugehen, daß bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Menge Morphin, die dem in der Abstinenzperiode befindlichen, serumliefern-dem Tier nach und nach eingeführt worden ist und der Größe der Kreislaufstörungen, die dieses Serum bei der Injektion in die Venen von Tieren derselben Gattung hervorruft.

In der Tat verursacht bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz (3 Tage) das Serum von Hunden von beinahe gleichem Gewicht, denen beim ersten und sechsten Versuch fast gleiche Morphinmengen beigebracht worden waren (17,92 bzw. 18,87 g) Herzarhythmien und Blutdruckschwankungen bei der Dosis von ungefähr 5 ccm pro Kilogramm; hingegen ruft das Serum von Hunden von 9,1 kg und 11 kg beim zweiten und fünften Versuch, die 55,12 bzw. 69,94 g Morphium hydrochloricum, also im Verhältnis zum Gewicht fast gleiche Mengen des Alkaloids erhalten hatten, dieselben Kreislaufstörungen schon bei der Dosis von ungefähr 1,6 g pro Kilogramm hervor.

Sehen wir nun zu, ob ein ähnlicher Zusammenhang auch zwischen Kreislaufstörung und Dauer der Morphinabstinenz nachweisbar ist.

Versuch 8.

Hund von 6 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum von einem Hund von 8,7 kg eingespritzt, der in drei Monaten, beginnend mit 0,05 g pro die bis zu 2 g Morphin hydrochloricum pro die gestiegen war und im ganzen 52,97 g erhalten. Nach

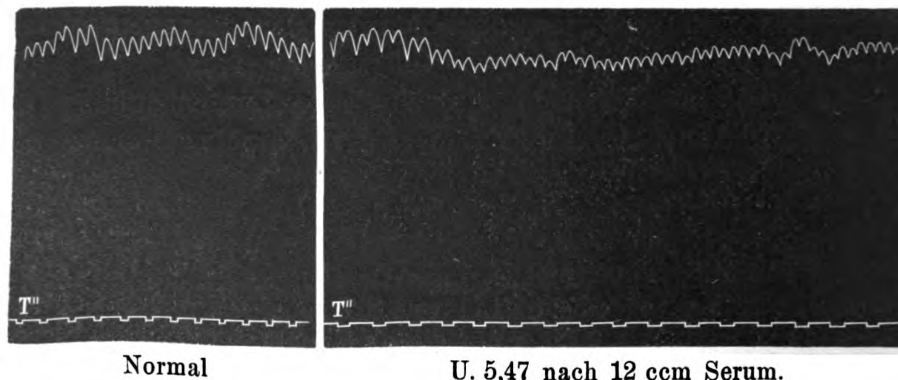
36stündiger Morphinabstinenz wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt und aus dem Blut erhält man nach dem Zentrifugieren 68 ccm klares zitronengelbes Serum.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,22	74	164—172	normal
5,24	66	158—170	»
5,29	66	156—172	»
5,31	72	156—170	»
5,34	66	156—174	»
5,39	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
5,40	66—84	162—172	Nach 5 ccm Serum
5,44	66—78	152—166	» 10 » »
5,47	54—60	134—168	» 12 » »
5,48	90—114	146—166	» 13 » »
5,52	60—66	129—162	» 17 » »
5,56	60—66	134—170	» 21 » »
6,2	54	144—164	» 27 » »
6,8	54—72	126—168	» 39 » » Der Versuch wird sistiert, weil sich in der Carotis ein langer Thrombus gebildet hat

Tabelle 8.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	174	172
	niedrigster	156	126
		18 mm	46 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	74	114
	niedrigste	66	54
		No. 8	No. 60

Kurve 4. (Versuch 8.)



Normal U. 5,47 nach 12 ccm Serum.

Beim folgenden Versuch hingegen habe ich Serum von einem Hund angewendet, der seit vielen Tagen kein Morphin mehr erhalten hatte.

Versuch 9.

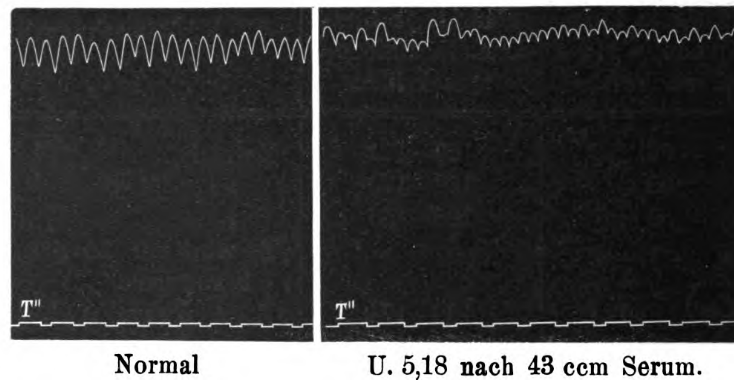
Gesunde Hündin von 7,3 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Dieser wird Serum von einem Hund von 10 kg injiziert, der, beginnend mit 0,02 g Morphin hydrochloricum, bis zur Toleranz von 2,5 g pro Tag gestiegen war und im ganzen 69,39 g Morphinsalz erhalten hatte. Er bekam durch 20 Tage kein Morphin mehr, dann wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt und ungefähr 60 ccm zitronengelbes Serum gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,5	60	160—174	Normal
4,15	60	158—172	»
4,19	60	160—166	»
4,20	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
4,25	78—90	166—174	Nach 5 ccm
4,27	48	174—194	» 7 »
4,31	48	172—180	» 11 »
4,37	54—60	166—176	» 17 »
4,40	54	154—170	» 20 »
4,46	54	154—166	» 26 »
4,51	66—96	140—169	» 31 »
4,55	78—114	150—160	» 35 »
4,56	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
5	90—108	156—174	
5,8	96—108	160—184	
5,9	102—108	162—170	
5,10	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,15	102—104	158—176	Nach 43 ccm
5,25	108—114	154—168	» 50 »
5,28	98—102	158—170	» 53 »
5,35	78—90	158—166	» 60 »
5,45	96—102	146—152	Die Injektion wird sistiert
5,50	79—90	140—148	
5,53	90—102	140—166	
5,55	102	138—144	
5,59	108	134—140	

Tabelle 9.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	174	194
	niedrigster	158	134
		16 mm	60 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	60	114
	niedrigste	60	48
		No. 0	No. 66

Kurve 5. (Versuch 9.)



Normal U. 5,18 nach 43 ccm Serum.

Schließlich wollte ich in einem letzten Versuch die Injektion von Serum eines Hundes ausprobieren, der an eine nicht zu hohe Morphindosis gewöhnt, aber seit längerer Zeit abstinent war.

Versuch 10.

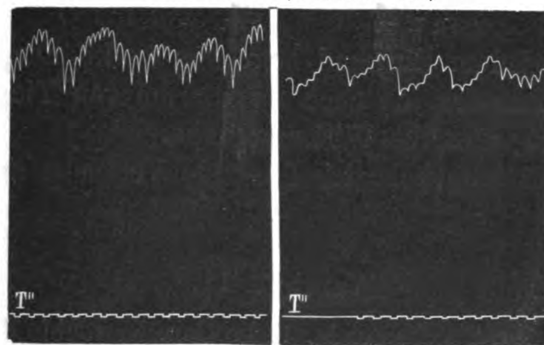
Gesunder Hund von 6,4 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das injizierte Serum wird durch Zentrifugieren aus dem Blut eines gesunden Hundes von 9,05 kg gewonnen, der, beginnend mit 0,02 g pro die bis zu 0,98 g pro die Morphin hydrochloricum, im ganzen 16,96 g Morphinsalz in 58 Tagen erhalten hatte. Nach zehntägiger Abstinenz wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,55	78	142—164	Normal
6	76	142—164	»
6,10	78	144—164	»
6,11	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
6,14	72	144—164	Nach 3 ccm
6,24	68	142—160	» 13 »
6,29	78—84	146—164	» 18 »
6,37	66—70	136—160	» 26 » wird die Injektion unterbrochen
6,45	66	140—160	
6,52	66	134—155	
6,53	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
6,56	66—72	134—152	Nach 29 ccm leicht arhythmischer Puls
7	60—66	132—150	Nach 33 ccm
7,2	66—72	130—150	Nach 35 ccm arhythmischer Puls, der Versuch wird wegen fortwährender rascher Bildung vo[n] Coagulis sistiert

Tabelle 10.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	164	164
	niedrigster	142	130
		22 mm	34 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	78	84
	niedrigste	76	66
		No. 2	No. 18

Kurve 6. (Versuch 10.)



Normal U. 7,3 nach 35 ccm Serum.

Wenn man nun die Zahlen und Kurven dieser letzten Versuche mit den früher angeführten vergleicht, scheint mir daraus deutlich hervorzugehen, daß bei gleicher Morphinmenge die Dauer der Morphiumabstinenz wenig Einfluß auf die Aktivität des Serums der giftgewöhnten Tiere hat.

Vergleicht man nun den sechsten Versuch mit dem neunten, bei denen die mit Morphin behandelten Hunde im Verhältnis zu ihrem Gewicht fast gleiche Quantitäten Morphin hydrochloricum erhielten, nämlich ungefähr 6 g pro Kilogramm, so scheint es, daß das Serum des Hundes mit dreitägiger Morphinabstinenz die starken Pulsarhythmien und schweren arteriellen Blutdruckschwankungen schon nach Injektion von ungefähr 3 ccm pro Kilogramm hervorruft, genau wie das Serum des seit 20 Tagen abstinenten Hundes. Ebenso sieht man beim Vergleich des zweiten mit dem achten Versuch, bei denen zwei Hunden mit fast gleichem Gewicht (9,1 und 8,9 kg) 54,12 bzw. 52,97 g Morphin hydrochloricum injiziert wurden, daß das Serum des seit kaum 36 Stunden abstinenten Hundes in fast gleicher Dosis (ungefähr 3 ccm pro Kilogramm) dieselben Kreislaufstörungen hervorruft, wie das Serum des seit drei Tagen abstinenten Tieres. Dieselbe Beobachtung kann man bei einem Vergleich zwischen dem ersten und dem zehnten Versuch machen, bei denen die Hunde fast dieselbe Morphinquantität erhalten hatten und sowohl nach dreitägiger wie nach zehntägiger Morphinabstinenz ein Serum von fast gleicher Aktivität lieferten (ungefähr 6 ccm pro Kilogramm).

Es erscheint demnach zweifellos, daß bei den durch das Serum morphinisierter und abstinenter Tiere hervorgerufenen Kreislaufstörungen ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivität des Serums und der Menge von Morphin, an die das zur Ader gelassene Tier gewöhnt war, besteht; doch erscheint nicht ein solcher Zusammenhang — wenigstens nicht offenbar — zwischen der Aktivität des Serums und der längeren oder kürzeren Dauer der Morphinabstinenz.

Um jedoch jedem Einwand begegnen zu können, schien es mir notwendig, festzustellen, ob auch das Serum von Tieren mit akuter Morphinvergiftung dieselbe Wirkung habe.

Zu diesem Behufe habe ich folgende Versuche ausgeführt.

Versuch 11.

Hund von 8 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum eines großen Hundes von 15 kg injiziert, dem man

subkutan ungefähr 40 ccm einer 5% Morphinlösung (2 g) eingespritzt hatte.

Der Aderlaß an der Vena femoralis wird $6^1/_2$ Stunden nach der Injektion ausgeführt, aber schon nach 4 Stunden werden, ebenfalls aus der Vena femoralis, 50 ccm Blut aufgefangen, um festzustellen, ob es noch Morphium enthalte.

Zwar sind fast alle Autoren einstimmig der Ansicht, daß das Morphin als solches rasch aus dem Blut verschwindet, und in den älteren Versuchen von Orfila[1]) und Lassaigne[2]), den neueren von Marquis[3]) und Cloetta[4]) und auch in allen von mir zu anderen Zwecken ausgeführten Versuchen zeigt sich ebenfalls, daß es wenige Minuten (höchstens 25) nach der subkutanen Injektion nicht mehr möglich ist, das Morphin im Blute nachzuweisen. Doch ist in diesem besonderen Fall, in dem eine so hohe Dosis Morphin injiziert wurde, der Grund leicht einzusehen, warum ich es für nötig hielt, eine spezielle Untersuchung anzustellen.

Es wurde die folgende Methode eingeschlagen.

Zuerst wurde das Blut mit Acidum tartaricum deutlich angesäuert und im Wasserbad fast bis zum Eintrocknen eingedampft. Dann wurde es mit lauem absoluten Alkohol behandelt und einige Stunden digerieren gelassen. Darauf wird filltriert und der Alkohol bei 45° im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird mit warmem Wasser wieder aufgelöst, nochmals filtriert und das Filtrat mit wewenigen Tropfen Ammoniak alkalisch gemacht; dann wird es mehrmals mit Amylalkohol in der Wärme extrahiert. Der Amylalkohol wird mit kaltem Wasser geschüttelt, um ihn zu waschen, dann wird er abgegossen und im Wasserbad verdampft. Der Rückstand wird wieder mit lauem, mit Essigsäure angesäuertem Wasser aufgelöst, filtriert und bis zum Eintrocknen verdampft; an dem Rückstand wird die Fröhdesche Reaktion ausgeführt, die absolut negativ ausfällt.

Durch dieses Experiment werden auch für die früheren Versuche etwaige Zweifel zerstört, als ob nach erfolgter Injektion im Blutserum noch Morphin vorhanden sein könnte.

---

1) Orfila, Allgemeine Toxikologie 1830, Bd. II, S. 46.

2) Lassaigne, Journal de Pharmacie, April 1824.

3) Marquis, Pharmakol. Zeitschr. f. Rußland 1896.

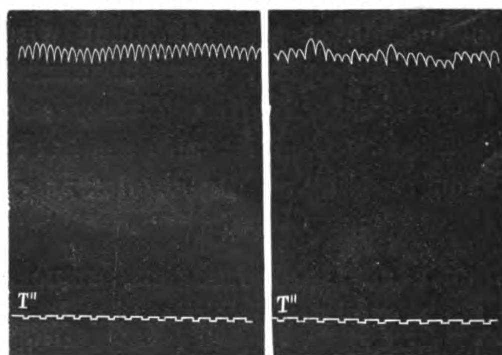
4) Cloetta, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50, 1903.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,32	74—78	156—162	Normal
4,38	72—78	152—156	»
4,42	74—78	152—160	»
4,49	74—78	—	
4,50	—	—	Es wird mit der Seruminjektio begonnen
4,56	72—76	154—156	Nach 6 ccm
5,6	78—78	150—154	» 16 »
5,22	66—70	156—160	» 32 » , der Puls bleibt stets rhythmisch
5,25	72—76	152—160	Nach 38 ccm
5,26	—	—	Die Seruminjektion wird unterbrochen
5,29	66—70	154—158	
5,47	64—72	156—160	Der Puls bleibt rhythmisch
5,48	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,56	62—66	160—166	Nach 42 ccm
6,4	66—68	148—158	» 50 »
6,10	66—70	158—160	Die Injektion wird sistiert
6,18	68—72	154—166	

Tabelle 11.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	162	166
	niedrigster	152	148
		10 mm	18 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	78	78
	niedrigste	72	62
		No. 6	No. 16

Kurve 7. (Versuch 11.)



Normal nach 50 ccm Serum.

Aus den Zahlen und Kurven geht demnach hervor, daß bei diesem Versuch weder eine Arhythmie noch eine stärkere Blutdruckschwankung auftrat, was denn auch vollkommen von dem folgenden Versuch bestätigt wird.

Versuch 12.

Hund von 5 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum aus der Vena femoralis eines Hundes von 8,6 kg eingespritzt, dem man 25 Stunden vorher auf einmal 26 ccm einer 5% Morphinlösung (1,30 g) injiziert hatte.

Ich werde ein anderes Mal über einige Besonderheiten referieren, die ich bei den Seruminjektionen beobachtete, wenn ich eine akute Vergiftung mit Morphin, aber in dosi refracta angewendet, ausführte.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,32	66—70	126—138	Normal
10,40	66—72	130—140	»
10,46	66—68	124—132	»
10,47	—	—	Es wird mit der Injektion begonnen
10,54	66—78	126—136	Nach 7 ccm
11,1	66—74	126—134	» 14 »
11,5	68—72	124—132	» 18 »
11,10	72—76	122—132	» 23 »
11,20	72—76	124—132	» 33 »
11,26	74—78	122—130	» 39 »
11,35	74—80	116—122	» 48 »
11,44	82—84	124—130	» 57 » , die Injektion wird sistiert
11,49	80—84	126—130	
11,54	72—76	124—134	

Tabelle 12.

		Vor der Injektion	Nach der Injektion
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	140	136
	niedrigster	126	116
		14 mm	20 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	84
	niedrigste	66	66
		No. 6	No. 18

Was mir nun besonders interessant erscheint, ist, daß man bei den mit Morphin behandelten Tieren während der Abstinenzperiode ähnliche Kreislaufstörungen beobachten kann, wie die vom Serum morphinisierter und zeitweilig abstinenter Tiere hervorgerufenen, und zwar sind das schwere Arhythmien, starke Pulsbeschleunigungen, heftige Blutdruckschwankungen. Diese Störungen werden allmählich schwächer, wenn man den Tieren wieder Morphin gibt, um schließlich ganz zu verschwinden, sobald man eine der früher gewohnten gleiche Tagesdosis injiziert; übersteigt man diese Dosis, so erhält man einen deutlich morphinistischen Puls wie bei einem nicht giftgewöhnten Tier[1]).

1) Bei Erwähnung der Kreislaufstörungen infolge von Morphin siehe auch die jüngsten Arbeiten von Patta, Pharmakologische Versuche über ein neues Digitalispräparat. Arch. di Farmac. e scienze aff., Jahrg. XII, Bd. 15, 1913 und E. Andery, Über Morphinwirkung auf die Zirkulation, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 72, 1913, S. 331.

Bei dieser Versuchsreihe nahm ich zuerst die Blutdruckkurve normaler Hunde auf, die ich dann an Morphin gewöhnte. An verschiedenen Zeitpunkten während der Morphingewöhnung entzog ich ihnen das Gift für kürzere oder längere Zeit und nahm dann die Blutdruckkurve von neuem auf. Während des Versuchs injizierte ich subkutan Lösungen von Morphin hydrochloricum in steigenden Dosen, bis ich die am letzten Tage der Morphinperiode erreichte Menge überstiegen hatte.

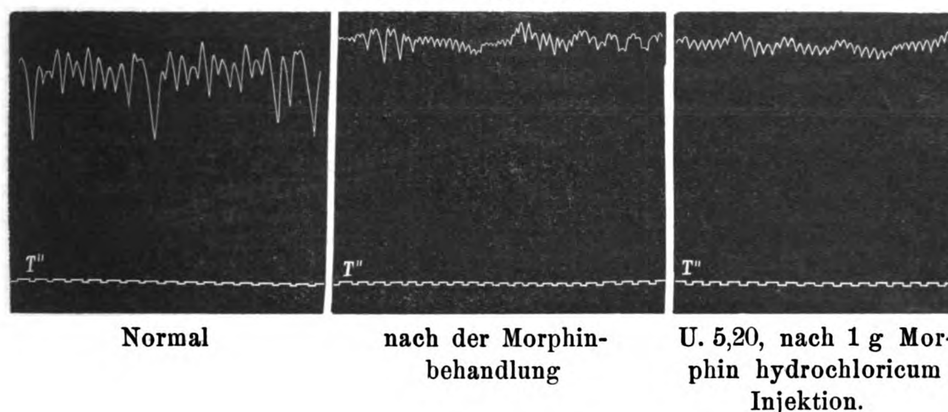
Auszug aus dem Protokoll.

Versuch 13.

Gesunder Hund von 10 kg, ohne Tracheotomie oder Narkose wird die linke Carotis frei präpariert und die normale arterielle Blutdruckkurve aufgenommen. Dann wird das Tier zuerst mit 0,02 g Morphin hydrochloricum pro Tag subkutan behandelt, bei stets steigender Dosis gelangt man allmählich zu 1 g pro die. Bei Unterbrechung der Morphinbehandlung hatte das Tier 19,02 g Morphin hydrochloricum erhalten; das Morphin wird ihm durch 36 Stunden entzogen, dann wird nach vorheriger Tracheotomie die rechte Carotis frei präpariert und die neue Kurve aufgenommen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4./I. 1913	—	—	Normal
4,10	64	134—146	»
4,15	58	140—144	
4,19	60	—	»
4,24	64	132—144	»
4,35	60	130—146	
22./II. 1913	—	—	Nach der Morphinbehandlung
4,48	78—84	126—144	
4,59	78—90	132—148	
5,1	—	—	Subkutane Injektion von 10 ccm einer 5 % Morphinlösung (0,5 g)
5,5	66—90	120—132	
5,10	72—78	130—142	
5,11	—	—	Der Puls beginnt regelmäßig zu werden
5,20	78	136—142	Es werden weitere 10 ccm derselben Lösung injiziert (0,5 g)
5,30	76	138—144	Der Puls ist rhythmisch
5,31	—	—	
5,38	48	130—150	Subkutane Injektion von weiteren 10 ccm derselben Lösung (0,5 g)
5,47	50	132—148	

Kurve 8. (Versuch 13.)



Normal — nach der Morphinbehandlung — U. 5,20, nach 1 g Morphin hydrochloricum Injektion.

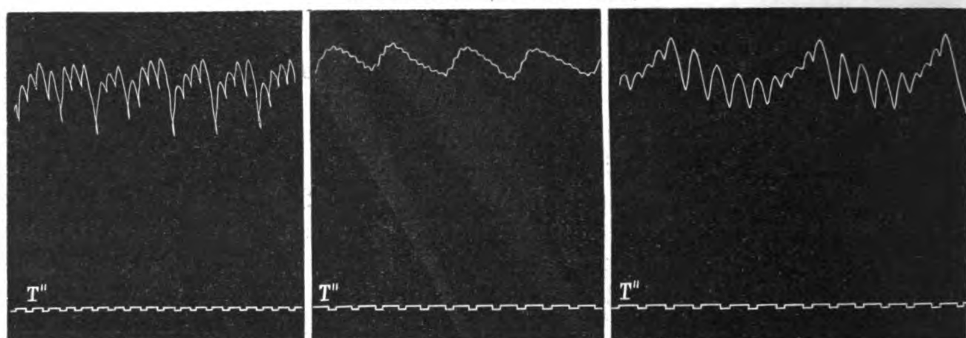
Versuch 14.

Gesunder Hund von 8 kg. Auch bei diesem Tier wird die linke Carotis ohne Tracheotomie und ohne Narkose frei präpariert und Puls- und Blutdruckkurven unter normalen Bedingungen aufgenommen. Das Tier wird dann an Morphin gewöhnt, beginnend mit einer Dosis von 0,02 g, die langsam ansteigend in 3 Monaten bis 2,3 g pro Tag anwächst. Bei Unterbrechung der Morphinbehandlung waren dem Tier 70,59 g Morphin hydrochloricum eingespritzt worden. Bei der neuerlichen Aufnahme der Blutdruckkurve hatte die Morphinabstinenz drei Tage gedauert.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
6. I. 1913			
10,3	64	132—148	Normal
10,10	66	132—156	»
10,20	70	132—150	»
10,30	68	136—148	»
10. IV.			
—	102—108	—	Nach der Morphinbehandlung
5,1	—	128—144	Der Puls ist arhythmisch und sehr beschleunigt
5,5	—	128—148	
5,7	94—108	—	Es werden 10 ccm einer 10% Lösung von Morphium hydrochloricum injiziert (1 g)
5,10	90—96	132—144	
5,12	72—78	136—142	
5,15	54—60	136—142	
5,16	—	—	Es werden weitere 10 ccm (1 g) derselben Lösung injiziert
5,20	60—66	132—150	
5,25	66—70	128—148	

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,26	—	—	Es werden weitere 5 ccm (0,5 g) derselben Lösung injiziert. Diese Dosis ist etwas höher als die, an welche das Tier gewohnt war
5,30	36—48	128—152	
5,38	36—48	130—152	
5,39	—	—	Es werden weitere 5 ccm (0,5 g) derselben Lösung injiziert
5,42	36—42	124—144	
5,48	36—42	128—150	

Kurve 9. (Versuch 14.)



Normal — nach der Morphinbehandlung — U. 5,20, nach 2,50 g Morphin hydrochloricum Injektion

Versuch 15.

Hund von 8,8 kg. Zuerst wurde ohne Tracheotomie oder Narkose die normale Blutdruckkurve aufgenommen, dann wird das Tier subkutan mit Morphin behandelt, beginnend mit 0,05 und 110 Tage hindurch langsam ansteigend bis zu 2,75 g pro die am Schlusse des Versuchs. In dem Zeitpunkt, da die Blutdruckkurve nochmals aufgenommen wird, befindet sich das Tier seit 21 Tagen in der Abstinenzperiode und hat vorher im ganzen 86,9 g Morphin hydrochloricum erhalten.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10./X. 1912			
2,10	58	126—144	Normal
2,19	54	124—142	»
2,29	54	124—142	»

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Pulsfrequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blutdruck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
11./II 1913			
10,12	120—126	90—98	Nach der Morphinbehandlung
10,22	118—124	84—96	Sehr kleiner arhythmischer Puls
10,24	—	—	Dem Tier werden subkutan 10 ccm einer 10% Morphinlösung (1 g) eingespritzt
10,26	120—124	86—96	
10,45	116—120	90—98	
10,46	—	—	Es werden weitere 5 ccm derselben Lösung (0,5 g) eingespritzt
10,58	76—80	112—120	
11,5	78	114—122	
11,7	—	—	Es werden noch 5 ccm derselben Lösung (0,5 g) eingespritzt
11,20	72—76	126—130	
11,25	74	128—132	
11,29	—	—	Es werden noch 10 ccm derselben Lösung (1 g) eingespritzt; damit ist die habituelle Tagesdosis des Tieres um 0,25 g überschritten
11,38	72	130—138	
11,45	48—50	130—144	
11,52	50—52	130—144	

Kurve 10. (Versuch 15.)

Normal — nach der Morphinbehandlung — U. 11,45, nach 3 g Morphin hydrochloricum Injektion

Ob zwar mir diese Beobachtungen einer Veröffentlichung wert erschienen, können sie doch derzeit nicht mit Sicherheit gedeutet werden, auch weil ich während der vorliegenden Versuche Details beobachten konnte, die weitere Untersuchungen erfordern.

Das einzige, was man vielleicht zwanglos annehmen kann, ist, daß die schweren Störungen der Morphinabstinenz, wenigstens was

den Kreislauf betrifft, nicht das Fehlen des Reizes, den das Morphin auf die Organe ausübt, zur alleinigen Ursache haben können; ein Reiz, an den die Organe und speziell die Elemente des Zentralnervensystemes sich so gewöhnt hätten, daß das Fehlen des Giftes imstande wäre, einen »Defekt in der täglichen Funktion des Organs« (Cloetta) zu bewirken. Denn auch das Serum von mit Morphin behandelten Tieren in der Abstinenzperiode kann fast dieselben Kreislaufstörungen hervorrufen, wenn es normalen, nicht an den Reiz des Morphins gewöhnten Tieren eingespritzt wird.

Jede andere Schlußfolgerung oder Hypothese wäre beim gegenwärtigen Stande der Experimente verfrüht. Darum beschränke ich mich darauf, die beobachteten Fakten kurz zusammenzufassen, die in der Hauptsache folgende sind:

Während die intravenöse Injektion des Serums eines normalen Hundes bei Tieren derselben Gattung keinerlei merkliche Kreislaufstörungen hervorruft, verursacht dagegen das Serum von mit Morphin behandelten Hunden in der Abstinenzperiode konstant Kreislaufstörungen, die durch deutliche Pulsarhythmien mit Tendenz zur Pulsbeschleunigung und Verminderung des Blutdruckes charakterisiert wird. Diese Schwankungen stehen in direktem Verhältnis zur Morphindosis, an die das Tier gewöhnt war, und treten ebenso deutlich auf, wenn man Serum von morphinisierten Tieren, die schon seit längerer Zeit abstinent sind, einspritzt.

Ähnliche Kreislaufstörungen, wie die infolge der Serumwirkung beobachteten, sieht man bei morphinisierten Hunden in der Abstinenzperiode. Tatsächlich kann man auch bei diesen eine bemerkenswerte Steigerung der Pulsfrequenz, schwere Arhythmien, arterielle Hypotension konstatieren; alle diese Erscheinungen verschwinden in rascher Folge, wenn man den Tieren wieder Morphin gibt, bis wiederum ein deutlicher Morphinpuls nachzuweisen ist, sobald man die Tagesdosis des Alkaloids, an die das Tier früher gewöhnt war, überschreitet, ganz unabhängig von der Gesamtmenge, die während des Versuchs gegeben wurde.

Es ist ohne weiteres für jedermann ersichtlich, daß bei der Feststellung solcher Tatsachen neue Probleme auftauchen. Ich bin eben im Begriffe sie zu studieren und hoffe, daß sich aus ihnen allgemeingültige Schlüsse werden ziehen lassen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

75. Band. **1. Heft.**



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Fünfundsiebzigster Band erstes Heft

(Mit 4 Kurven, 2 Figuren und Tafel I und II)



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1913

Ausgegeben am 18. Dezember 1913.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

75. Band. 2. Heft.

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Fünfundsiebzigster Band zweites Heft

(Mit 13 Kurven)



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1914

Ausgegeben am 14. Januar 1914.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

